

THESIS

MUNICH

1967

ÜBER DIE WIRKSAMKEIT
EINES LIPOIDMOBILISIERENDEN FAKTORS
DER MENSCHLICHEN HYPOPHYSE

Untersuchungen beim Menschen

Bernd L Hövener

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

ÜBER DIE WIRKSAMKEIT
EINES LIPOIDMOBILISIERENDEN FAKTORS
DER MENSCHLICHEN HYPOPHYSE
Untersuchungen beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Bernd Hövener
aus Münster/Westfalen

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. SCHWARZ
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1967

M E I N E R L I E B E N M U T T E R

INHALTSVERZEICHNIS

Liste der Abkürzungen	7
EINLEITUNG	9
METHODIK	11
1) Bestimmung der nichtveresterten Fettsäuren im Serum	11
2) Bestimmung des Glycerins im Serum	12
3) Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum	13
4) Bestimmung der Glukose im Serum	15
5) Berechnung von Mittelwerten und Signifikanzen	16
ERGEBNISSE	17
1) Verhalten der nichtveresterten Fettsäuren	17
2) Verhalten des Serumglycerins	23
3) Verhalten der veresterten Fettsäuren	29
4) Verhalten der Serumglukose	35
DISKUSSION	41
ZUSAMMENFASSUNG	47
LITERATURVERZEICHNIS	49
LEBENS LAUF	56



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0111

LISTE DER ABKÜRZUNGEN

LMF	Lipoid Mobilising Factor
NFS	Nichtveresterte (oder Freie) Fettsäuren
VFS	Veresterte Fettsäuren
Kollektiv	Gesamtheit aller Probanden, die LMF erhielten
N 25	Normalgewichtige mit 25 mg LMF
N 50	Normalgewichtige mit 50 mg LMF
A 25	Adipöse mit 25 mg LMF
A 50	Adipöse mit 50 mg LMF
μ -val/l	Mikro-Äquivalent pro Liter
μ -mol/l	Mikro-Mol pro Liter
STH	Somatotropes Hormon
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
TSH	Thyreotropes Hormon
ICSH	Interstitielle Zellen stimulierendes Hormon
MSH	Melanozyten stimulierendes Hormon (Intermedin)

EINLEITUNG

Zahlreiche im letzten Jahrzehnt durchgeführte Untersuchungen haben ergeben, daß mehrere der bekannten Hypophysenhormone unterschiedlich stark fettmobilisierend wirken. Unter Einfluß von Somatotropin (STH), Adrenocorticotropin (ACTH), Thyreotropin (TSH), Gonadotropin (ICSH), Alpha- und Beta-Intermedin (MSH), Oxytocin/Vasopressin wurde in vitro am isolierten Fettgewebe sowie in vivo eine gesteigerte Hydrolyse der Triglyceride des Fettgewebes mit vermehrter Freisetzung von sogenannten nicht veresterten Fettsäuren (NFS) und Glycerin beobachtet. Besonders STH und ACTH zeigten neben denjenigen Eigenschaften, denen sie ihren Namen verdanken, einen ausgeprägten lipolytischen Effekt und waren immer wieder Anlaß zahlreicher Untersuchungen (1, 2, 3, 4). 1947 extrahierten WEIL und STETTEN (5) aus dem Urin hungernder Kaninchen eine Substanz, die adipokinetische Eigenschaften besaß. Nach Verabreichung an Mäuse kam es zu einer deutlichen Zunahme des Fettgehaltes in den Lebern dieser Tiere. Der Nachweis einer adipokinetischen Substanz im Urin gelang mehreren anderen Untersuchern auch bei anderen Tieren sowie beim fastenden Menschen (6, 7, 8, 9, 10). Im Harn hypophysektomierter Tiere konnte diese Substanz jedoch nie gefunden werden, was die Untersucher veranlaßte, die Hypophyse als Bildungsort anzusehen (5, 11).

1936 konnten BEST und CAMPBELL (12) nach Injektion ungereinigter Hypophysenextrakte ebenfalls die Entwicklung von Fettlebern bei gleichzeitiger Mobilisation von Fett aus den Fettdepots beobachten.

Bei der Aufarbeitung von ungereinigten Extrakten aus Schweinehypophysen gelang es RUDMAN und Mitarbeitern (13-18), ein bisher unbekanntes, von ihnen als Fraktion H bezeichnetes Polypeptid zu gewinnen, das sich im Tierversuch und am isolierten Fettgewebe in vitro als stark lipolytisch erwies, ohne die Eigenschaften eines der bisher bekannten Hypophysenhormone zu besitzen.

FRIESEN und Mitarbeiter (19, 20) waren in der Lage, ebenfalls aus Hypophysenvorderlappen von Schweinen zwei bisher unbekannte, von ihnen Peptid I und II genannte Substanzen zu gewinnen. Beide wirkten stark fettmobilisierend. LI, BIRK und Mitarbeiter (21-23) erhielten als Nebenprodukt bei der Reindarstellung von ACTH aus Schafshypophysen eine wegen ihrer ausgeprägten lipolytischen Eigenschaften von ihnen als Lipotropin bezeichnete Substanz, die sich wiederum als Polypeptid erwies.

Auf Grund unterschiedlicher chemischer, physikalischer und biologischer Eigenschaften ließ sich nachweisen, daß diese Peptide mit den bisher

bekannten Hypophysenhormonen nicht identisch waren. Sie enthielten höchstens Spuren von ihnen als Verunreinigung, auf die der lipolytische Effekt nicht zurückgeführt werden konnte. RUDMANs Fraktion H und FRIESENs Peptid II erwiesen sich als weitgehend identisch (19, 20). TRYGSTAD (24) extrahierte aus Rückständen, die bei der Gewinnung von menschlichem STH anfielen, eine Substanz, die nach subkutaner Injektion bei Kaninchen einen zehnfachen Anstieg der NFS im Serum hervorrief. LARON und Mitarbeiter (25) erzielten mit pepsinbehandeltem STH in vivo wie in vitro höhere Lipolyseraten als mit unangedauntem STH.

SIM et al. (26) konnten bei der kommerziellen Gewinnung von ACTH aus Schweinehypophysen aus den Rückständen gleichfalls einen lipomobilisierenden Faktor (LMF) isolieren. Nach subkutaner Gabe führte dieser Stoff bei Kaninchen zu einem markanten Anstieg der nichtveresterten Fettsäuren und des Glycerins im Serum. Mit gleicher Extraktionsmethode konnte auch aus menschlichen Hypophysen eine Fraktion gewonnen werden, deren fettmobilisierende Eigenschaften wir beim Menschen untersuchen konnten. Die genannte Substanz wurde uns lyophilisiert von der Firma Organon aus Holland unter der Bezeichnung LMF in Ampullen zu je 25 mg zusammen mit einem Solvens zur Verfügung gestellt. Als Parameter der lipolytischen Aktivität dienten uns die Konzentrationen der nichtveresterten Fettsäuren und des freien Glycerins im Serum. Auf die Bedeutung dieser beiden Metaboliten wird weiter unten eingegangen. Weiter wurde die Konzentration der veresterten Fettsäuren (VFS) im Serum bestimmt. Außerdem wurde wegen der engen Verknüpfung von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der Blutzuckerspiegel (BZ) verfolgt. In einer parallellaufenden Versuchsreihe konnte die lipolytische Wirksamkeit dieser Substanz am isolierten Rattenfettgewebe in vitro geprüft werden. Hierüber wird an anderer Stelle ausführlicher berichtet werden.

METHODIK

LMF wurde insgesamt 19 stoffwechselgesunden Personen gegeben. Fünf weitere Personen dienten als Kontrollgruppe, denen unter gleichen Versuchsbedingungen lediglich das Solvens injiziert wurde (NFS konnte bei 10 Kontrollpersonen bestimmt werden). Alle Untersuchungen erfolgten unter Grundumsatzbedingungen nach einer nächtlichen Nahrungskarenz von 12 bis 14 Stunden Dauer.

Aus einer mäßig gestauten Vene der Ellenbeuge wurde mittels einer mit Mandrin versehenen Punktionsnadel eine Leerprobe entnommen. Anschließend wurde am anderen Arm das im Solvens gelöste LMF injiziert. 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 und 180 Minuten nach der Injektion wurden Blutproben entnommen. Dieses Blut wurde jeweils sofort bei etwa 2000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, das überstehende Serum abgehoben und im Kühlschrank bis zur Bestimmung aufbewahrt. In einzelnen wurden die Bestimmungen wie folgt ausgeführt:

1) BESTIMMUNG DER NICHTVERESTERTEN FETTSÄUREN (NFS) NACH DER METHODE VON DOLE UND MEINERTZ (27)

Prinzip: Bei der Zwei-Phasen-Extraktionsmethode von DOLE und MEINERTZ finden sich die freien Fettsäuren (NFS) in der oberen Phase. Diese Phase wird abpipettiert und die NFS unter Zusatz von Thymolblaulösung als Indikator gegen Natronlauge austitriert.

Arbeitsweise und Berechnung:

Ansatz: In einen Erlenmeyerkolben gibt man für die Analyse 2 ml Serum und 10 ml Extraktionslösung, schüttelt um und läßt das Gemisch zehn Minuten stehen. Danach gibt man 6 ml Heptan und 4 ml Aqua destillata zu und schüttelt erneut.

Der Ansatz zur Bestimmung des Standards geschieht in gleicher Weise, nur gibt man statt Serum 2 ml Aqua destillata und statt Heptan 6 ml der Standardlösung.

Zur Bestimmung des Leerwertes verfährt man genau wie beim Ansatz der Analyse, statt des Serums gibt man hier 2 ml Aqua destillata. Anschließend schüttet man den Inhalt der Erlenmeyerkolben in Reagenzgläser um und pipettiert zweimal 3 ml der oberen Phase in Spitzgläser ab. Darauf fügt man 1 ml Indikatorlösung zu. Da sich die beiden Lösungen in den Spitzgläsern nicht mischen, leitet man N_2 -Gas durch die Lösungen und titriert dabei mit 0,018 n-NaOH bis gegen den Farbumschlag

nach Grün (vor einer stets gleichen hellen Lichtquelle).

Von dem gemessenen NaOH-Verbrauch der Probe und des Standards wurde jeweils der NaOH-Verbrauch des Leerwertes vor der Berechnung abgezogen.

Die Berechnung der NFS-Konzentration erfolgte nach der Formel:

$$\frac{585 \mu\text{-Val} \times \text{NaOH-Verbrauch der Probe}}{\text{NaOH-Verbrauch des Standards}} = \mu\text{-Val NFS}$$

Lösungen:

- 1) Extraktionslösung: 40 Teile Isopropanol + 10 Teile n-Heptan + 1 Teil n-H₂SO₄
- 2) Standardlösung: 50 mg Palmitinsäure auf 1 ltr Heptan $\pm 585 \mu\text{-Val/l}$
- 3) Indikatorlösung: 1 Teil 0,1 % wässriger Thymolblaulösung und 9 Teile absoluten Äthanol. Durch Titration mit 0,018 n-NaOH bis über den Umschlag und anschließender Zugabe von 0,1 ml 0,018 n-H₂SO₄ wurde der pH-Wert stets gleich gestellt.

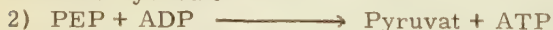
Die Fehlerbreite dieser Methode betrug 5,3 %. Bei Wiederauffindversuchen ergab sich eine Ausbeute von 87 %.

2) BESTIMMUNG DES GLYCERINS NACH WIELAND (28), MODIFIZIERT VON KREUTZ (29):

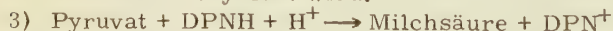
Prinzip: Glycerin wird in der durch Glycerokinase (Gk) katalysierten enzymatischen Reaktion durch ATP zu Glycerophosphat phosphoryliert.



Durch das Enzym Pyruvatkinase wird das entstehende ADP in Gegenwart von Phosphoenolpyruvat (PEP) wieder in ATP überführt. Dabei entsteht Pyruvat.



Das entstandene Pyruvat wird unter Mitwirkung von reduziertem DPNH durch das Enzym Lactatdehydrogenase in Milchsäure überführt, wobei DPNH zu DPN oxydiert wird.



Die während der Reaktion verbrauchte DPNH-Menge ist der Glycerinmenge äquivalent. DPNH ist Meßgröße und auf Grund seiner Absorption bei 340 bzw. 366 m μ zu bestimmen.

Arbeitsweise und Berechnung:

In eine 1-cm Küvette werden nacheinander 2,3 ml Pufferlösung, 0,2 ml DPNH-, ATP-, PEP-Lösung, 0,05 ml Probe und 0,03 ml LDH-, PK-suspension, pipettiert. Danach wartet man den Stillstand der Reaktion ab und liest dann die Extinktion E_1 bei 340 oder 366 $m\mu$ ab.

Jetzt werden 0,02 ml GK-Suspension im Verhältnis 1:1 mit Wasser verdünnt und eingemischt. Fünf Minuten später liest man die Extinktion E_2 ab. E_1 bis E_2 entspricht der Extinktionsdifferenz DE des Glycerins.

Berechnung bei 340 $m\mu$ $\frac{DE \text{ Glycerin} \times 3,05}{6,22} = \mu\text{-Mol / l Testansatz}$

bei 366 $m\mu$ $\frac{DE \text{ Glycerin} \times 3,05}{3,3} = \mu\text{-Mol / l Testansatz}$

Reagentien:

1) Pufferlösung: pH = 7,5

5,6 gr Triäthanolaminhydrochlorit, 0,64 gr Natriumkarbonat (wasserfrei) und 10 gr Magnesiumsulfat x 7 H_2O in 100 ml Wasser gelöst.

2) DPNH-, ATP-, PEP-Lösungen:

20 mg DPNH, 40 mg ATP, 40 mg PEP in 8 ml 5 %iger Natriumbikarbonatlösung gelöst.

3) Lactatdehydrogenase (LDH). Pyruvatkinase (PK)

Je 2 mg Enzymprotein pro ml als Kristallsuspension.

Das Mischungsverhältnis PK zu LDH entspricht 20 zu 7.

4) Glycerokinase (GK)

2 mg Enzymprotein pro ml als Kristallsuspension.

Anmerkung: Glycerokinase kann etwas Glycerin enthalten. Es empfiehlt sich daher, bei jedem Glycerokinasepräparat einmal den Glyceringehalt dadurch zu ermitteln, daß man die Bestimmung wie beschrieben, jedoch mit Wasser statt Probe ausführt. Die Extinktionsdifferenz DE des Glycerins ist um den so ermittelten Wert zu korrigieren. Die Fehlerbreite dieser Methode betrug 1,2 %. Bei Wiederauffindversuchen ergab sich eine Ausbeute von 92 %.

3) BESTIMMUNG DER VERESTERTEN FETTSÄUREN (VFS) NACH DER METHODE VON RAPPORT UND ALONZO (30)

Prinzip:

Hydroxylamin wird in alkalischer Lösung in Hydroxamsäuren umgewandelt, die mit einer Eisensalzlösung eine rotbraune Farbe geben

Arbeitsweise und Berechnung:

1. Tag

In einem 50-ml-Zentrifugenglas werden 1 ml Serum, 8,3 ml Methanol und 8,3 ml Chloroform geschüttelt und bei 70°C ca. eine bis zwei Minuten ins Wasserbad gehalten, bis kleine Bläschen aufsteigen. Dann werden 8 ml Chloroform zugefügt, es wird nochmal geschüttelt und der Inhalt durch Faltenfilter in 50-ml-Meßzylinder, die mit Stopfen versehen sind, gegeben. Mit 0,5 ml Chloroform wird nachgespült. Anschließend werden 5 ml Natriumdihydrogenphosphat (0,5 molar) zugegeben, man schüttelt abermals und läßt über Nacht stehen.

2. Tag

Der Chloroformspiegel wird abgelesen, dann wird die obere Phase verworfen. 1 ml der Chloroformphase wird abgenommen und in ein Reagensglas mit glattem Rand gegeben. Man stellt das Reagensglas in den Vakuum-Trockenschrank und läßt die Flüssigkeit verdampfen. Darauf schwenkt man die Gläser mit 3 ml Äther aus, fügt 0,1 ml alkalische Lösung von NaOH und H_4ClNO zu und schüttelt leicht. Anschließend hält man das Reagensglas etwa eine Minute in ein Wasserbad von 65°C, bis der ganze Inhalt verdampft ist, und saugt den restlichen Dampf mit der Wasserstrahlpumpe ab. Hierauf gibt man 6 ml Rapportlösung zu. Nach einer halben bis höchstens 3 Stunden liest man die Extinktion dieser Lösung am Eppendorf-Photometer bei einem Filter von 546 m μ gegen 95 %igen Alkohol ab. Der Leerwert läuft von Anfang an mit, man läßt einfach das Serum weg.

Der Standard wird gebildet, indem man 36,05 mg Triolein in 100 ml Chloroform löst. Das bedeutet: in 1 ml Standard sind 1,21 μ -val Triolein. 1 ml dieses Standards läuft vom Schritte des Abdampfens im Vakuum-trockenschrank an mit. Die Berechnung erfolgt nach den Regeln des Dreisatzes:

Extinktion Standard $\hat{=}$ 1,21 μ -val/ml

Extinktion Probe $\hat{=}$ x μ -val/ml

$$\mu\text{-val/ml Probe} = \frac{1,21 \times \text{Extinktion Probe}}{\text{Extinktion Standard}}$$

Da der Chloroformspiegel verschieden hoch stehen kann, richtet sich die Konzentration in dem Milliliter, das verdampft wird, nach seinem Stand. Die Berechnung der Konzentration der VFS in einem Liter richtet sich also nach der Formel:

$$\mu\text{-val/l VFS} = \frac{1,21 \times \text{Extinktion Probe} \times 1000}{\text{Extinktion Standard} \times \frac{1}{\text{Chloroformstand}}}$$

Reagentien:

1. Alkalische Lösungen von NaOH und H_4CINO

A) 1 gr. NaOH

B) 1 gr H_4CINO

1,7 ml H_2O

1,7 ml H_2O

32,3 ml abs. Alkohol

32,3 ml abs. Alkohol

Je 3 ml dieser Lösungen werden gemischt, abfiltriert und in stopften Reagensglas in Eis gestellt.

2. Rapport-Lösung

95 % Alkohol 487 ml

70 % Perchlorsäure 13 ml

Eisenperchlorat 0,5 gr.

Die Fehlerbreite dieser Methode betrug 3,83 %. Bei Wiederauffindversuchen ergab sich eine Ausbeute von 87,4 %.

4) BESTIMMUNG DER SERUMGLUKOSE

Die Serumglukose bestimmten wir mittels der Biochemica Test-Kombination der Boehringer-Werke nach der Enzymatischen Bestimmungsmethode von HUGGET und NIXON (31).

Prinzip:

Das Enzym Glukoseoxydase katalysiert die Oxydation von D-Glukose zum Glukonolacton, das weiter mit Wasser zu Glukonsäure reagiert. Dabei entsteht Wasserstoffperoxyd, das in gekoppelter "Indikatorreaktion" unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase den Wasserstoffdonator o-Dianisidin oxydiert, der dabei in einen rotbraunen Farbstoff übergeht.

Arbeitsweise und Berechnung:

0,1 ml Serum werden mit 1,0 ml ca. 3,3 molarer Perchlorsäure versetzt, gut gemischt und bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Von dem Überstand werden 0,2 ml eingesetzt (Leerwert 0,2 ml aqua dest., Standard 0,2 ml Glukosestandardlösung). Dazu gibt man 5 ml Glukosereagens (100 Teile Puffer-Enzym-Gemisch und ein Teil Chromogenlösung).

Nach genau 35 Minuten mißt man am Eppendorf-Photometer bei 436 m μ gegen den Leerwert die Extinktion der jetzt rotbraunen Lösung in 10-mm-Küvetten.

Berechnung:
$$\frac{\text{Extinktion Probe}}{\text{Extinktion Standard}} \times 100 = \text{mg\% Glukose}$$

Reagentien:

Aus der Biochemica TEST Kombination:

- | | |
|------------------------------|-------------------|
| 1. Natriumdihydrogenphosphat | 3. Glukoseoxydase |
| 2. Dinatriumhydrogenphosphat | 4. Peroxydase |
1. + 2. + 3. + 4. + Wasser sind das Pufferenzymgemisch.
 5. o-Dianisidinhydrochlorid mit Wasser versetzt ergibt das Chromogen
 6. Glukosestandardlösung

Dazu kommt 3,3 molare Perchlorsäure.

Die Fehlerbreite dieser Methode betrug 4,4 %. Bei Wiederauffindversuchen ergab sich eine Ausbeute von 90 %.

Angaben zu den einzelnen Probanden und die einzelnen Meßergebnisse finden sich in den Tabellen 1, 3, 5 und 7.

Die Berechnung der Mittelwerte erfolgte nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum S(x),$$

die Berechnung der Standardabweichung nach

$$s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum S(x - \bar{x})^2}$$

Die Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte wurde nach

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{\sqrt{\frac{S^2_{xx'}}{N} + \frac{S^2_{xx''}}{N'}}} \quad \text{berechnet.}$$

Die entsprechenden Signifikanzschranken der Student-Verteilung, $p = \text{Integral von Unendlich bis } t$, wurden den wissenschaftlichen Tabellen der Documenta Geigy (32) entnommen.

ERGEBNISSE

Wie schon im Kapitel METHODIK angegeben, injizierten wir LMF 19 Probanden. Diesem Kollektiv aller Personen, die LMF erhielten, stellten wir die Gruppe der Kontrollpersonen, also der Probanden, denen statt LMF nur das Lösungsmittel injiziert wurde, gegenüber. Dabei handelt es sich um Gruppen von 5 Personen; die nichtveresterten Fettsäuren konnten bei 10 Kontrollpersonen bestimmt werden. Alle Probanden der Kontrollgruppe waren normalgewichtig.

Anschließend unterteilten wir das Kollektiv nach den gegebenen LMF-Dosen und nach dem Körpergewicht in vier Untergruppen:

- a) Normalgewichtige mit 25 mg LMF, Kurzbezeichnung N 25
- b) Normalgewichtige mit 50 mg LMF, Kurzbezeichnung N 50
- c) Adipöse mit 25 mg LMF, Kurzbezeichnung A 25
- d) Adipöse mit 50 mg LMF, Kurzbezeichnung A 50

Wir verglichen auch diese Untergruppen mit der Kontrollgruppe und untereinander.

Bei der Einteilung der Probanden in Adipöse und Normalgewichtige richteten wir uns nach den Tabellen der Metropolitan Life Insurance Company, die das Sollgewicht des Menschen unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Knochenbau angeben und die in den Documenta Geigy von 1960 wiedergegeben sind (33).

Die von uns an Hand dieser Tabellen als adipös eingestuften Probanden übertreffen ihr Sollgewicht um mindestens 13 kg bis höchstens 40 kg, das bedeutet um 19 % bis 64 %. Siehe Tabellen 1, 3, 5, 7.

Die Ergebnisse im einzelnen:

1. Nichtveresterte Fettsäuren (NFS)

siehe Tab.1 und 2 - Abbildung 1

Bei allen Gruppen, einschließlich der Kontrollgruppe, zeigte sich ein leichter Anstieg der NFS innerhalb der ersten 15 bis 20 Minuten um 50 bis 175 μ -val/l über den Ausgangswert; das entspricht einer Zunahme der Konzentration der NFS um 11 % bis 35 %.

Bis zum Versuchsende blieben in der Kontrollgruppe die Werte auf dieser Höhe. Nur zur 120. Minute liegt der Wert um 120 μ -val/l oder 21 % über dem Ausgangswert und erweist sich diesem gegenüber als gerade signifikant erhöht.

In allen anderen Gruppen begegnete uns ein weiterer Anstieg, der besonders von der 60. Minute an zum Ausdruck kam. So läßt sich eine Erhöhung der NFS im Serum zum Beginn und Ende des Versuches aufweisen (s. Abbildung 1).

Bei dem Kollektiv aller mit LMF behandelten Probanden liegen die Werte zur 90., 120. und 180. Minute signifikant über dem Ausgangs-

wert. Die Konzentration der NFS im Serum hat dabei um 152 bis 213 μ -val/l zugenommen - also um 24 % bis 33 %.

In der Untergruppe N25 ist nur der 180. Minutenwert mit einem Anstieg um 204 μ -val/l oder um 37 % signifikant vom Ausgangswert unterschieden.

Deutlicher noch wird dieser zweigipflige Verlauf in der Untergruppe N 50. Hier sind schon zur 5. und 20. Minute signifikante Anstiege zu beobachten. Eine viel stärkere Zunahme der NFS-Konzentration im Serum ist zur 90., 120. und 180. Minute festzustellen. Die Werte erheben sich hier bis zu 273 μ -val/l, das entspricht 75 %, über den Ausgangswert.

Gegenüber den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe sind beim Kollektiv der 15-Minutenwert, weiter die Werte zur 90., 120. und 180. Minute, in den Untergruppen N 25 und N 50 nur die Werte zur 180. Minute signifikant erhöht.

Etwas anders fallen die Ergebnisse bei den Untergruppen A 25 und A 50 aus. Einmal ist die Zahl der Probanden kleiner, zum anderen liegen bei den Adipösen (A 25 und A 50) schon die Ausgangswerte bis zu 54 % über den Ausgangswerten der Kontrollgruppe und der Gruppen der normalgewichtigen Personen (N 25, N 50).

Ganz zu Beginn, zur 5. Minute, kommt es zu einem geringgradigen Absinken des NFS-Serumspiegels, dem dann ein langsamer Anstieg bis zur 120. Minute folgt. Zur 180. Minute sind die Werte schon wieder abgefallen.

Bei der Untergruppe A 25 erweisen sich die Werte zur 30., 45., 60. und 120. Minute mit Anstiegen bis zu 268 μ -val/l, oder um 30 % als signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Hingegen erhebt sich der Serumspiegel in der Untergruppe A 50 zu keiner Zeit auf signifikante Werte, obwohl er bis zu 264 μ -val/l, bzw. 37 %, über den Ausgangswert ansteigt.

Den entsprechenden Kontrollwerten gegenüber signifikant erhöht sind in der Untergruppe A 25 alle Werte, einschließlich dem Ausgangswert, und in der Untergruppe A 50 die Werte zur 15., 90., 120. und 180. Minute.

TABELLE 1

Verhalten der NFS bei den einzelnen Probanden

NFS

Angaben zu den Probanden									
Pro- band- Nr.	N oder A	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	% des Sollgew. in kg	Dosis LMF in mg	Aus- gangs- wert	nach 5'	n 1
1	N	25	195	79	90	0	610	660	73
2	N	28	177	74	101	0	500	500	62
3	N	61	168	63	91	0	485	485	32
4	N	27	184	78	99	0	310	350	52
5	N	25	186	75	92	0	775	1110	98
6	N	29	176	68	93	0	468	575	52
7	N	52	163	61	93	0	624	682	70
8	N	39	170	65	91	0	605	689	71
9	N	38	178	73	94	0	697	686	67
10	N	16	180	68	100	0	679	710	71
m							575	645	65
s							134	201	17
n							10	10	10
p									
1	N	22	174	64	102	25	600	750	71
2	N	16	165	57	95	25	540	660	68
3	N	28	179	80	100	25	680	700	78
4	N	22	180	76	98	25	490	490	46
5	N	20	176	67	96	25	-	430	31
6	N	25	166	61	92	25	410	490	47
7	N	20	176	70	97	25	600	750	73
8	N	23	192	82	101	50	550	640	83
9	N	23	186	77	101	50	450	680	71
10	N	25	174	55	77	50	490	475	47
11	A	50	168	98	135	25	780	780	78
12	A	60	169	82	116	25	900	800	93
13	A	55	168	86	119	25	965	980	102
14	A	53	167	86	120	50	920	800	80
15	A	36	164	106	175	50	955	980	89
16	A	62	164	102	150	50	-	600	64
17	A	16	164	78	144	50	580	550	71
18	A	31	164	80	131	50	400	485	41
m							644	666	68
s							197	169	19
n							16	18	1
p									

N = Normalgewichtig
 A = Adipös
 m = Mittelwert in μ -val/l
 s = Standardabweichung in μ -val/l

Meßwerte in $\mu\text{-val/l}$

15'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	180'
680	660	635	680	680	680	680	710
710	670	625	560	540	540	580	710
540	540	460	700	-	565	485	430
390	375	430	375	375	500	690	610
1025	960	880	755	690	855	750	795
536	585	682	594	526	565	682	-
546	682	653	643	731	770	877	-
689	668	563	616	637	637	595	-
670	670	697	697	776	787	877	-
731	668	585	574	731	688	731	-
552	688	621	619	632	657	695	651
199	145	125	105	124	118	124	139
10	10	10	10	9	10	10	-
680	665	640	630	680	670	690	760
745	-	650	-	585	635	625	790
700	680	630	630	650	720	680	680
465	465	465	490	420	465	660	860
390	430	490	410	450	590	840	880
440	510	380	365	410	775	410	-
635	635	635	635	610	635	635	640
850	665	550	640	600	600	640	-
680	630	600	565	470	650	650	87
435	-	485	475	570	640	870	-
850	880	1000	1000	1100	1410	1170	1400
990	955	1270	1225	1250	1070	1030	900
1020	1015	1110	1035	1000	950	1250	1050
910	1080	1095	1170	1150	1225	1150	-
1035	1070	1020	950	960	980	950	1080
755	695	805	950	885	985	1130	1035
615	630	645	695	615	-	935	870
410	440	365	440	530	545	660	645
700	715	713	723	718	796	840	867
214	219	272	275	269	261	244	150
18	16	18	17	18	17	18	14
					<0,025	<0,01	<0,005

n = Zahl der Probanden

p = Signifikanz gegen den entsprechenden Kontrollwert

$\mu\text{-val/l}$ = Mikro- Äquivalent pro Liter

TABELLE 2

Verhalten der NFS in den einzelnen Gruppen

NFS

		Ausgangs- wert											
		nach 5'	n 10'	n 15'	n 20'	n 30'	n 45'	n 60'	n 90'	n 120'	n 180'		
Kontroll- gruppe	m	575	645	650	552	621	619	332	657	695	651		
	s	134	201	178	199	145	125	105	118	124	139	p' 120' < 0,05	
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5		
Kollektiv	m	644	666	686	700	715	713	723	718	796	840	p' 90' < 0,05	
	s	197	169	194	214	219	272	269	244	244	150	p' 120' < 0,01	
	n	16	18	18	18	16	18	18	17	18	14	p' 180' < 0,0025	
N 25	p	ns	ns	ns	< 0,05	ns	ns	ns	< 0,05	< 0,025	< 0,01		
	m	554	603	593	579	564	556	527	544	642	627	758	
	s	95	144	178	143	109	113	122	114	90	129	83	
N 50	n	6	7	7	6	7	7	6	7	7	7	6	
	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,05	
N 50	m	497	598	672	655	647	545	560	546	630	820	p' 5' < 0,05	
	s	45	68	182	223	25	58	83	69	26	162	p' 20' < 0,005	
	n	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	1	
A 25	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	p' 120' < 0,01	
	m	882	853	912	953	950	1127	1083	1117	1143	1150	p' 180' < 0,0005	
	s	94	111	122	92	68	136	121	126	239	112	p' 30' < 0,025	
A 50	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	p' 45' < 0,05	
	p	< 0,0005	< 0,025	< 0,01	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0005	< 0,0025	p' 60' < 0,025	
	m	722	683	691	745	785	786	845	828	986	965	p' 120' < 0,01	
A 50	s	269	104	157	198	287	299	280	255	279	197	908	
	n	4	5	5	5	5	5	5	4	4	5	198	
	p	ns	ns	ns	0,05	ns	ns	ns	ns	< 0,025	< 0,005	4	

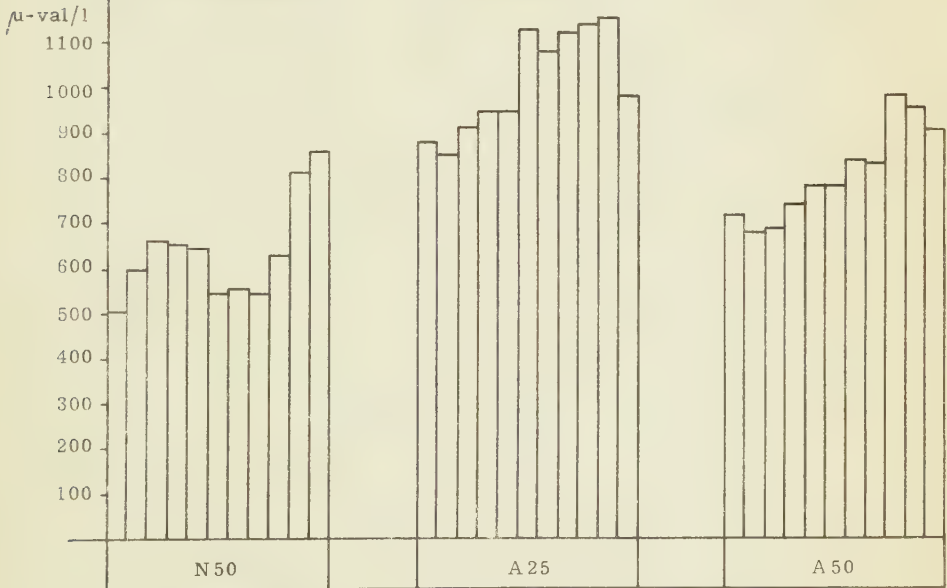
m = Mittelwert in $\mu\text{-val}/1$ s = Standardabweichung in $\mu\text{-val}/1$

n = Zahl der Probanden

p = Signifikanz gegen den entsprechenden Kontrollwert

p' = Signifikanz gegen Ausgangswert, bezieht sich auf die
unterstrichenen Mittelwerte

ns = nicht signifikant gegen Kontrollwert



A = Ausgangswert
5' = 5 Minuten nach LMF-Gabe

μ-val/l = Mikro-Äquivalent pro Liter

Nichtveresterte Fettsäuren: Graphische Darstellung der Änderungen der NFS-Konzentration im Serum bei den einzelnen Gruppen nach der Gabe von LMF bzw. dem Lösungsmittel (Kontrollgruppe). Angegeben sind die Mittelwerte der Tabelle 2.

2. Glycerin (siehe Tabellen 3, 4. Abbildung 2)

Bei der Kontrollgruppe fällt ein initialer Anstieg des Glycerinspiegels auf. Vom Ausgangswert mit $44 \mu\text{-mol/l}$ steigt er nach 10 Minuten auf $55 \mu\text{-mol/l}$ oder um 25 % an, geht dann sofort wieder auf Werte in Höhe des Ausgangswertes zurück und bleibt im weiteren Verlauf etwa auf diesem Niveau. Ein initialer Anstieg läßt sich ebenfalls bei der Sammelgruppe oder dem Kollektiv erkennen, dem jedoch im Gegensatz zur Kontrollgruppe von der 60. Minute an ein weiterer Anstieg folgt. In der 90. Minute liegt der Glycerinspiegel mit $83 \mu\text{-mol/l}$ um 18 % über dem Ausgangswert und bleibt bis zum Versuchsende auf dieser Höhe.

Ein ähnlich zweigipfliger Verlauf läßt sich bei den Untergruppen N 25 und N 50 beobachten. Bei N 25 kommt es ebenfalls ab der 90. Minute zu einem Anstieg der Glycerinkonzentration, die zu Versuchsende mit 79 bzw. $77 \mu\text{-mol/l}$ um 29 % bzw. 26 % über dem Ausgangswert liegt. Bei N 50 liegt die Glycerinkonzentration zu Versuchsende sogar 97 % über dem Ausgangswert. Trotz dieser starken Anstiege lassen sich in keiner der drei Gruppen signifikante Differenzen gegenüber den Ausgangswerten errechnen.

Wegen der verhältnismäßig großen Zahl der Probanden und der Verfälschung durch die noch zu besprechenden hohen Ausgangswerte der Untergruppen A 25 und A 50 sind alle Werte des Kollektivs, einschließlich des Ausgangswertes, signifikant von den entsprechenden Kontrollwerten unterschieden. Hierbei nimmt der Wahrscheinlichkeitsgrad allerdings gegen Versuchsende stark zu.

Signifikant erhöht gegenüber den entsprechenden Kontrollwerten sind in der Gruppe N 25 der 20-Minutenwert und in den beiden Gruppen N 25 und N 50 die 90-, 120- und 180-Minutenwerte. Auch hier ist der Wahrscheinlichkeitsgrad am Versuchsende am größten.

Vor allem die Gruppe A 25 zeigt, wohl infolge der geringen Zahl der Probanden, schon im Ausgangswert einen gegenüber allen anderen Gruppen stark erhöhten Serumglycerinspiegel. In beiden Gruppen A 25 und A 50 kommt es nach anfänglichen geringen Abfällen nur zu mäßigen Anstiegen der Spiegel, die jedoch schon nach 90 oder 120 Minuten ihr Maximum erreicht haben und in der 180. Minute auf Ausgangswertniveau zurückgekehrt sind.

Signifikante Differenzen zu den Ausgangswerten sind auch hier nicht zu errechnen.

Gegen die entsprechenden Kontrollwerte sind außer dem 120-Minutenwert alle Werte in der Gruppe A 25 signifikant (siehe oben). Bei der Gruppe A 50 trifft dies für die Werte von der 15. bis 45. Minute zu.

TABELLE 3

Verhalten des Glycerins bei den einzelnen Probanden

Angaben zu den Probanden								Glyc
Pro- band	Nr. oder	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	% des Sollgew. in kg	Dosis LMF in mg	Aus- gangs- wert	nach 5'
1	N	25	195	79	90	0	60	58
2	N	28	177	74	101	0	29	31
3	N	61	168	63	91	0	26	41
4	N	27	184	78	99	0	30	55
5	N	25	186	75	92	0	75	69
m							44	51
s							24	14
n							5	5
p								
1	N	22	174	64	102	25	80	123
2	N	16	165	57	95	25	35	86
3	N	28	179	80	100	25	62	102
4	N	22	180	76	98	25	35	30
5	N	20	176	67	96	25	80	-
6	N	25	166	61	92	25	24	29
7	N	20	176	70	97	25	110	128
8	N	23	192	82	101	50	35	32
9	N	23	186	77	101	50	101	76
10	N	25	174	55	77	50	32	52
11	A	50	168	98	135	25	110	130
12	A	60	169	82	116	25	105	115
13	A	55	168	86	119	25	102	83
14	A	53	167	86	120	50	52	52
15	A	36	164	106	175	50	34	51
16	A	62	164	102	150	50	116	84
17	A	16	164	78	144	50	70	57
18	A	31	164	80	131	50	77	89
m							70	77
s							32	33
n							18	17
p							<0,05	<0,01

N = Normalgewichtig
 A = Adipös
 m = Mittelwert
 s = Standardabweichung

Meßwerte in $\mu\text{-Mol/l}$

15'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	180'
56	56	60	-	56	43	31	43
35	20	28	37	34	33	58	15
31	33	35	37	-	26	25	32
57	57	61	46	46	59	72	54
43	36	36	40	55	36	33	37
44	40	44	40	48	40	44	36
12	16	15	4	10	12	20	14
5	5	5	4	4	5	5	5
145	78	58	38	62	58	75	93
44	41	50	41	41	44	40	58
60	93	82	83	83	88	83	55
35	26	40	31	34	-	48	-
95	96	85	68	72	83	85	79
30	39	23	27	37	52	26	-
93	91	83	91	106	106	123	100
34	33	35	30	37	73	62	-
93	83	74	79	73	74	113	110
68	-	28	23	40	97	90	-
120	148	130	113	139	130	165	133
96	110	107	107	75	97	65	72
83	88	83	83	-	-	-	-
70	75	112	97	71	104	76	-
61	60	56	50	41	48	57	54
85	85	111	108	131	133	158	126
63	69	75	57	65	57	55	57
76	77	55	58	67	92	80	55
75	76	71	65	64	83	82	82
29	30	31	30	26	27	38	29
18	17	18	18	17	16	17	12
$\leq 0,0025$	$\leq 0,0025$	$\leq 0,01$	$\leq 0,0025$	$\leq 0,01$	$\leq 0,0005$	$\leq 0,005$	$\leq 0,0005$

n = Zahl der Probanden

p = Signifikanz gegen den entsprechenden Kontrollwert

$\mu\text{-Mol/l}$ = Mikro-Mol pro Liter

TABELLE 4

Verhalten des Glycerins in den einzelnen Gruppen

Glycerin

		Ausgangs- wert		nach 5'	n 10'	n 15'	n 20'	n 30'	n 45'	n 60'	n 90'	n 120'	n 180'
Kontroll- gruppe	m	44	51	55	44	40	40	44	40	48	40	44	36
	s	24	14	12	12	16	16	15	4	10	12	20	14
	n	5	5	5	5	5	5	5	4	4	5	5	5
Kollektiv	m	70	77	77	75	76	76	71	65	64	83	82	82
	s	32	33	33	29	30	30	31	30	26	27	38	29
	n	18	17	18	18	17	17	18	18	17	16	17	12
N ₂₅	p	≤0,05	≤0,01	≤0,05	≤0,0025	≤0,0025	≤0,0025	≤0,01	≤0,0025	≤0,05	≤0,0005	≤0,005	≤0,0005
	m	61	83	79	72	66	66	60	54	62	72	79	77
	s	31	44	46	41	30	30	24	26	27	22	35	20
N ₅₀	n	7	6	7	7	7	7	7	7	7	6	7	5
	p	ns	ns	ns	ns	ns	≤0,05	ns	ns	ns	≤0,01	≤0,025	≤0,0025
A ₂₅	m	56	53	60	65	58	58	46	44	50	81	88	110
	s	47	22	30	29	35	35	25	30	20	14	25	-
	n	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	1
A ₅₀	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	≤0,0025	≤0,025	≤0,0005
	m	106	109	104	100	115	115	107	101	107	114	115	103
	s	4	25	10	19	24	24	24	20	32	23	71	43
N ₂₅	n	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
	p	≤0,0005	≤0,005	≤0,0005	≤0,0025	≤0,0025	≤0,0025	≤0,0025	≤0,0025	≤0,025	≤0,0025	ns	≤0,0025
N ₅₀	m	70	67	70	71	73	73	82	74	69	87	85	73
	s	33	18	15	9	9	9	28	26	34	35	42	45
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
A ₅₀	p	ns	ns	ns	≤0,0025	≤0,0025	≤0,0025	≤0,0125	≤0,01	ns	ns	ns	ns

m = Mittelwert in $\mu\text{-Mol/l}$ s = Standardabweichung in $\mu\text{-Mol/l}$

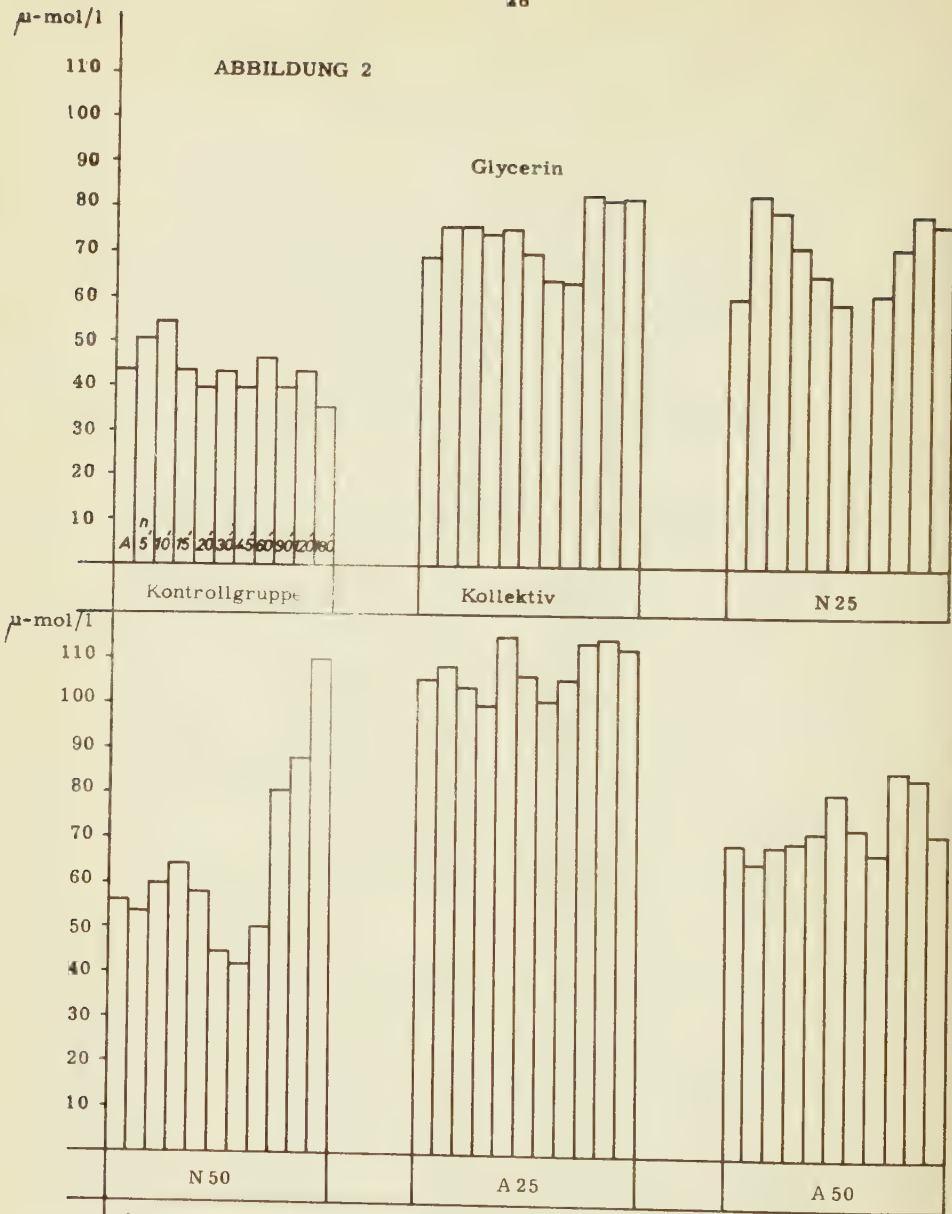
n = Zahl der Probanden

p = Signifikanz gegen den entsprechenden Kontrollwert

ns = nichtsignifikant gegen Kontrollwert

ABBILDUNG 2

Glycerin



A = Ausgangswert

n5' = 5 Minuten nach LMF-Gabe

μ-mol/l = Mikro-Mol pro Liter

Glycerin: Graphische Darstellung der Änderungen der Glycerinkonzentration im Serum bei den einzelnen Gruppen nach der Gabe von LMF bzw. dem Lösungsmittel (Kontrollgruppe). Angegeben sind die Mittelwerte der Tabelle 4.

3. Veresterte Fettsäuren (VFS)

(siehe Tabellen 5, 6 und Abbildung 3)

Bei sämtlichen Gruppen fallen die VFS zu Versuchsbeginn etwas ab. Gegen Ende der Untersuchung zeichnet sich teilweise ein geringer Anstieg der VFS ab. Sämtliche gefundenen Veränderungen waren jedoch nicht signifikant. Wir konnten weder gegenüber dem Ausgangswert noch den Kontrollwerten noch innerhalb der einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede errechnen. Es fällt auf, daß das Kollektiv und die Gruppen N 50 und A 50 keine oder nur geringe Tendenzen zur Rückkehr zum Ausgangswert deutlich werden lassen. Insgesamt fanden wir ein weitgehend ähnliches Verhalten aller Gruppen und konnten hier keinen LMF-spezifischen Effekt erkennen.

TABELLE 5

Verhalten der VFS bei den einzelnen Probanden

VF

Angaben zu den Probanden								
Pro- band Nr.	N oder A	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	% des Sollgew. in kg	Dosis- LMF in mg	Aus- gangs- wert	nach 5'
1	N	25	195	79	90	0	7720	8050
2	N	28	177	74	101	0	12650	12120
3	N	61	168	63	91	0	13110	11820
4	N	27	184	78	99	0	7750	6720
5	N	25	186	75	92	0	10880	9500
m							10420	9640
s							2850	2340
u							5	5
P								
1	N	23	172	56	83	25	6120	5830
2	N	22	174	64	102	25	8230	7480
3	N	16	165	57	95	25	7700	7930
4	N	28	179	80	100	25	14950	14750
5	N	22	180	76	98	25	9770	9800
6	N	20	176	67	96	25	10200	-
7	N	25	166	61	92	25	9470	8360
8	N	20	176	70	97	25	9640	9200
9	N	23	192	82	101	50	8150	7150
10	N	23	186	77	101	50	8350	7650
11	N	25	174	55	77	50	10650	11050
12	A	60	169	82	116	25	11150	11320
13	A	55	168	86	119	25	10700	10700
14	A	53	167	86	120	50	11150	11050
15	A	36	164	106	175	50	9300	8900
16	A	62	164	102	150	50	9920	9480
17	A	16	164	78	144	50	7780	7560
18	A	31	164	80	131	50	11850	11930
m							9730	9420
s							1970	2210
n							18	17
P								

N = Normalgewichtig
 A = Adipös
 m = Mittelwert in μ -val/l
 s = Standardabweichung in μ -val/l

Meßwerte in $\mu\text{-val/l}$

15'	20'	30'	45'	60'	90'	120'	180'
7520	7100	7500	7340	7340	7370	6710	8150
12580	12250	12850	12680	12680	12490	12500	12820
12710	11960	11800	12220	12000	11630	12200	12150
6930	7030	7060	7550	6550	7050	6870	6930
9100	9000	8730	8680	8740	9000	8400	8820
9770	9470	9590	9700	9662	9510	9340	9780
2740	2535	2690	2520	2560	2460	2830	2575
5	5	5	5	5	5	5	5
4900	5320	4650	5060	5110	5380	5900	5570
7270	7300	6830	7240	7740	7130	7210	6900
7800	8240	8090	7450	7750	7660	7120	7220
14480	14890	15030	14820	14330	13750	14520	14820
9800	9900	10000	9350	9330	9230	8840	9650
10100	10000	9100	9150	9100	9550	9680	9760
8000	8500	8130	8050	8540	8230	9100	-
8600	8950	8860	9090	8630	8780	8500	6640
7620	7060	7480	7380	7230	7250	7150	-
7170	7480	7000	7500	7280	7710	8120	8700
10550	11000	10360	10050	10650	9980	10600	-
11820	11300	11920	11190	11350	11380	10930	11000
10920	10880	10100	10350	10040	9890	9750	10020
11400	10600	10670	11330	11330	11400	12330	-
8550	8530	8450	9280	8670	9100	9350	9550
8950	9700	9180	3300	-	9200	8580	8900
7240	7110	6940	7110	7160	7300	7700	7730
11300	11600	11780	11350	11200	11210	10950	11500
9250	9350	9140	9150	9140	9120	9240	9140
2545	2230	2320	2210	2180	1995	2100	2360
18	18	18	18	17	18	18	14

n = Zahl der Probanden
 p = Signifikanz gegen den entsprechenden Kontrollwert
 $\mu\text{-val/l}$ = Mikro-Äquivalent pro Liter

TABELLE 6

Verhalten der VFS in den einzelnen Gruppen

		VFS										
		Ausgangs- wert	nach 5'	n 10'	n 15'	n 20'	n 30'	n 45'	n 60'	n 90'	n 120'	n 180'
Kontroll- gruppe	m	10420	9640	9610	9770	9470	9590	9700	9830	9510	9340	9780
	s	2850	2340	2560	2740	2535	2690	2520	2445	2460	2830	2575
	n	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
Kollektiv	m	9730	9420	9320	9250	9350	9140	9150	9140	9120	9240	9140
	s	1970	2210	2245	2545	2230	2320	2210	2130	1995	2100	2360
	n	18	17	18	18	18	18	18	17	18	18	14
N ₂₅	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	m	9510	9620	8830	8880	9290	8840	8780	8820	8710	8860	9150
	s	2560	2730	2310	2590	2560	2950	2660	2490	2430	2600	3300
N ₅₀	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7
	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A ₂₅	m	9050	8620	8370	8360	8510	8280	8310	8390	8310	8620	8700
	s	1390	2100	1730	1840	2160	1820	1510	1960	1460	1780	-
	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
A ₅₀	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	m	10950	11020	11650	11370	11090	11010	10770	10700	10640	103400	10520
	s	320	450	1500	660	300	1290	590	920	1060	840	690
A ₂₅	n	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A ₅₀	m	10000	9780	9690	9490	9390	9400	9590	9840	9640	9780	9420
	s	1590	1730	1920	1820	1760	1890	1740	2110	1700	1860	2050
	n	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	4
	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

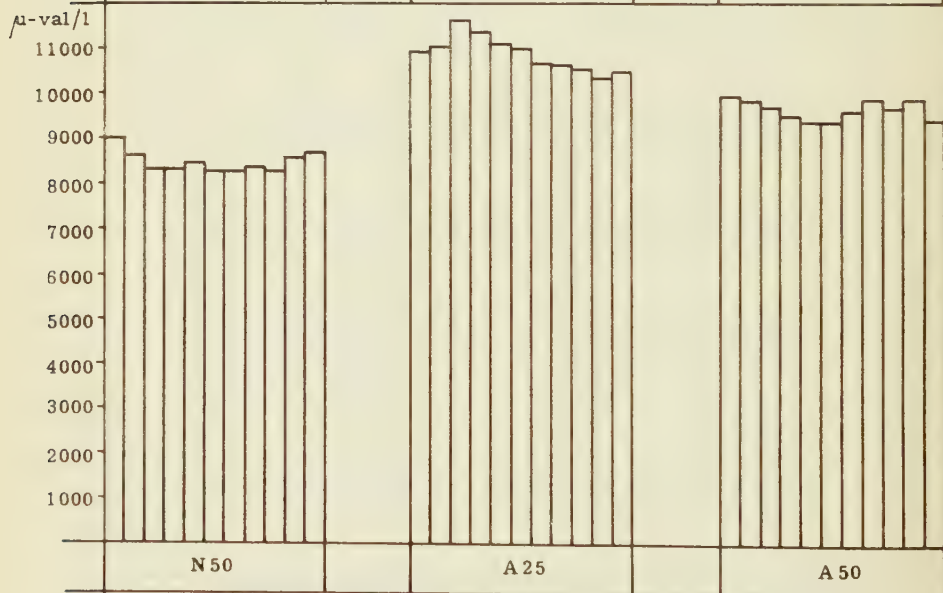
m = Mittelwert in $\mu\text{-val}/1$

s = Standardabweichung

n = Zahl der Probanden

p = Signifikanz gegen den entsprechenden Kontrollwert

ns = nicht signifikant gegen Kontrollwert



A = Ausgangswert

n5' = 5 Minuten nach LMF-Gabe

μ-val/l = Mikro-Äquivalent pro Liter

Veresterte Fettsäuren: Graphische Darstellung der Änderungen der VFS-Konzentration im Serum bei den einzelnen Gruppen nach der Gabe von LMF bzw. dem Lösungsmittel (Kontrollgruppe). Angegeben sind die Mittelwerte der Tabelle 6.

4) Serumglukose (siehe Tabellen 7, 8 und Abbildung 4)

Der Blutzuckerspiegel steigt bei allen Gruppen leicht an. Auch bei der Kontrollgruppe ergibt sich ein Blutzuckeranstieg auf 96,0 mg% nach 90 Minuten, der damit um 13,5 % über dem Ausgangswert von 84,7 mg% liegt. Dabei ist der 90-Minutenwert signifikant gegen den Nüchternwert erhöht. In der Sammelgruppe steigt die Serumglukose von 86,3 mg% auf 94,6 mg% an. Dieser Wert wird bereits nach 15 Minuten erreicht. Die Schwankungen des Serumspiegels sind in dieser Gruppe geringer, so daß ab der 10. Minute alle Werte signifikant vom Ausgangswert differieren. Gegenüber der Kontrollgruppe lassen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede errechnen.

Bei den Personen der Gruppen N 25 und N 50 sind die beobachteten Anstiege der Serumglukose gegenüber dem Ausgangswert nicht signifikant. Auch gegenüber den entsprechenden Werten der Kontrollgruppe zeigen sich keine signifikanten Differenzen. Das gleiche gilt für einen Vergleich der Gruppen N 25 und N 50 untereinander.

Der Kurvenverlauf bei den adipösen Probanden (Untergruppe A 25 und A 50) ähnelt grundsätzlich dem der Normalgewichtigen. So liegen die Gipfelwerte 17 % bzw. 11 % über dem Ausgangswert. Weiter lassen sich für einzelne Werte signifikante Änderungen gegenüber dem Ausgangswert errechnen. Da dies jedoch nur bei einzelnen Werten der Fall ist, möchten wir bei der kleinen Zahl der untersuchten Personen dieser Gruppen und der geringen Streuung der einzelnen Meßwerte hier nicht von einem LMF-spezifischen Effekt sprechen.

Die Serumglukose verhält sich also bei der Kontrollgruppe und den LMF-behandelten Personen im wesentlichen übereinstimmend. Eine eindeutige Beeinflussung durch LMF konnten wir nicht nachweisen.

Ergebnisse insgesamt:

Einen deutlichen Effekt von LMF konnten wir nur auf das Verhalten der NFS und des Glycerins im Serum feststellen. Hier war er besonders offensichtlich in den Untergruppen N 25 und N 50, außerdem bei dem Kollektiv aller mit LMF behandelten Probanden. Da in diesen Gruppen zudem die Ausgangswerte auf vergleichbarer Höhe liegen, werden wir uns in der folgenden Diskussion vor allem mit den Ergebnissen in diesen drei Gruppen zu befassen haben.

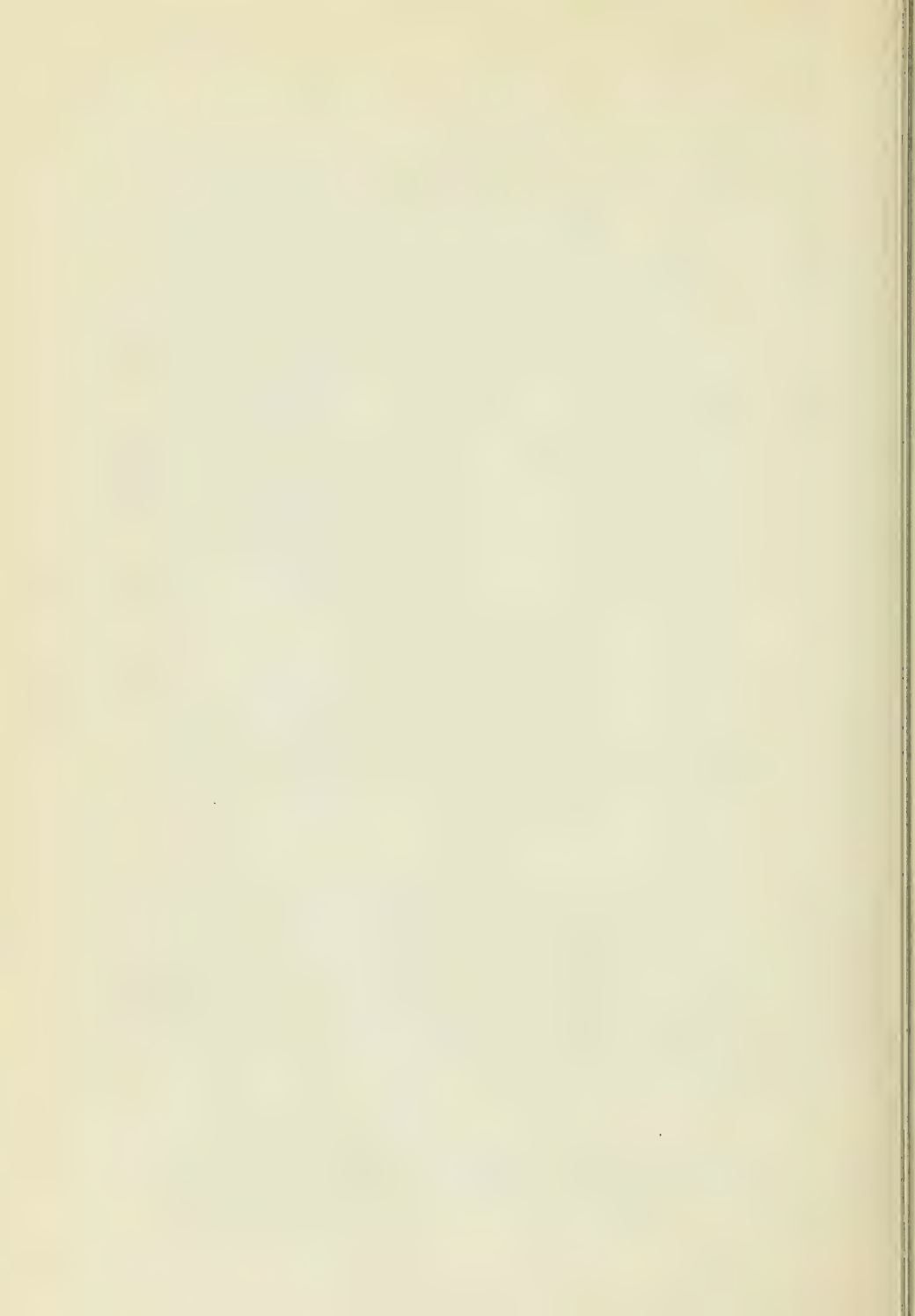


TABELLE 7

Verhalten der Serumglukose bei den einzelnen Probanden

Angaben zu den Probanden									Serumg
Pro- band Nr.	N oder A	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	% des Sollgew. in kg	Dosis LMF in mg	Aus- gangs- wert	nach 5'	10
1	N	25	195	79	90	0	76,5	77,8	80
2	N	28	177	74	101	0	78,3	80,0	77
3	N	61	168	63	91	0	93,0	96,2	93
4	N	27	184	78	99	0	82,3	88,5	88
5	N	25	176	75	92	0	93,4	96,6	94
m							84,7	87,8	86
s							8,1	8,8	7
n							5	5	5
p									
1	N	23	172	50	83	25	96,2	92,5	92
2	N	22	174	64	102	25	73,5	78,3	76
3	N	16	165	57	95	25	87,3	93,5	98
4	N	28	179	80	100	25	93,2	94,0	98
5	N	22	180	76	98	25	67,5	68,0	71
6	N	20	176	67	96	25	84,0	-	93
7	N	25	166	61	92	25	72,6	74,8	79
8	N	20	176	70	97	25	94,5	89,0	94
9	N	23	192	82	101	50	80,5	83,7	87
10	N	23	186	77	101	50	91,0	91,0	97
11	N	25	174	55	77	50	79,0	84,0	89
12	A	50	168	98	135	25	89,5	92,0	91
13	A	60	169	82	116	25	95,3	98,3	100
14	A	55	168	86	119	25	86,0	95,6	95
15	A	53	167	86	120	50	87,8	97,6	100
16	A	36	164	106	175	50	88,2	96,5	101
17	A	62	164	102	150	50	94,5	89,8	90
18	A	16	164	78	144	50	88,6	97,3	98
19	A	31	164	80	131	50	90,6	91,2	93
m							86,3	89,2	91
s							8,2	8,4	8
n							19	18	19
p									

N = Normalgewichtig
 A = Adipös
 m = Mittelwert in mg%
 s = Standardabweichung in mg%

Meßwerte in mg%							
15'	20'	30'	45'	60'	90	120'	180
75,7	81,5	83,7	90,0	86,5	94,0	85,5	84,0
81,7	80,7	80,5	85,5	89,8	85,5	84,7	84,5
98,5	98,5	100,3	104,8	105,8	107,0	107,0	100,0
88,3	87,8	88,5	85,6	88,8	90,8	91,4	90,0
96,0	94,6	96,0	91,2	97,3	102,5	95,0	99,0
88,0	88,6	89,8	91,4	93,6	95,0	92,7	91,5
9,0	7,9	8,3	8,0	8,0	8,7	9,1	7,6
5	5	5	5	5	5	5	5
103,0	99,7	100,2	94,3	92,0	91,0	88,5	97,2
86,0	82,5	76,0	78,5	79,4	84,6	87,6	90,2
102,3	96,0	103,2	95,6	96,0	96,5	92,3	89,5
96,5	94,3	100,5	94,0	100,2	93,6	96,5	91,7
71,5	74,6	77,2	79,4	81,2	85,0	87,2	85,5
93,4	96,0	88,3	92,5	87,5	90,0	94,8	88,7
86,6	79,1	76,3	78,3	80,6	83,0	85,0	-
89,0	96,0	88,5	86,2	83,9	93,0	85,7	88,0
85,0	84,1	83,0	84,2	81,4	87,2	90,0	-
97,1	100,5	96,5	96,2	92,5	96,3	100,5	98,6
93,5	93,1	92,3	83,5	88,3	88,3	79,0	-
94,6	97,0	87,6	92,5	91,0	98,0	104,5	89,6
102,0	104,7	105,2	108,5	108,0	103,6	107,7	101,6
97,7	92,0	95,0	100,2	101,1	106,0	104,9	104,2
103,5	102,9	100,0	105,5	98,0	97,4	98,0	-
102,5	102,0	99,5	96,5	99,5	94,5	93,5	90,7
91,6	98,2	90,2	94,5	87,3	89,8	94,0	86,0
103,1	99,7	97,3	90,3	89,7	92,7	97,3	94,5
99,1	97,1	98,6	99,0	93,7	94,0	94,7	88,5
94,6	94,1	92,3	92,0	91,1	92,5	93,7	92,3
8,3	8,4	9,2	8,6	7,9	6,1	7,6	5,7
19	19	19	19	19	19	19	15

n = Zahl der Probanden
 p = Signifikanz gegen den entsprechenden
 Kontrollwert
 mg% = Milligrammprozent

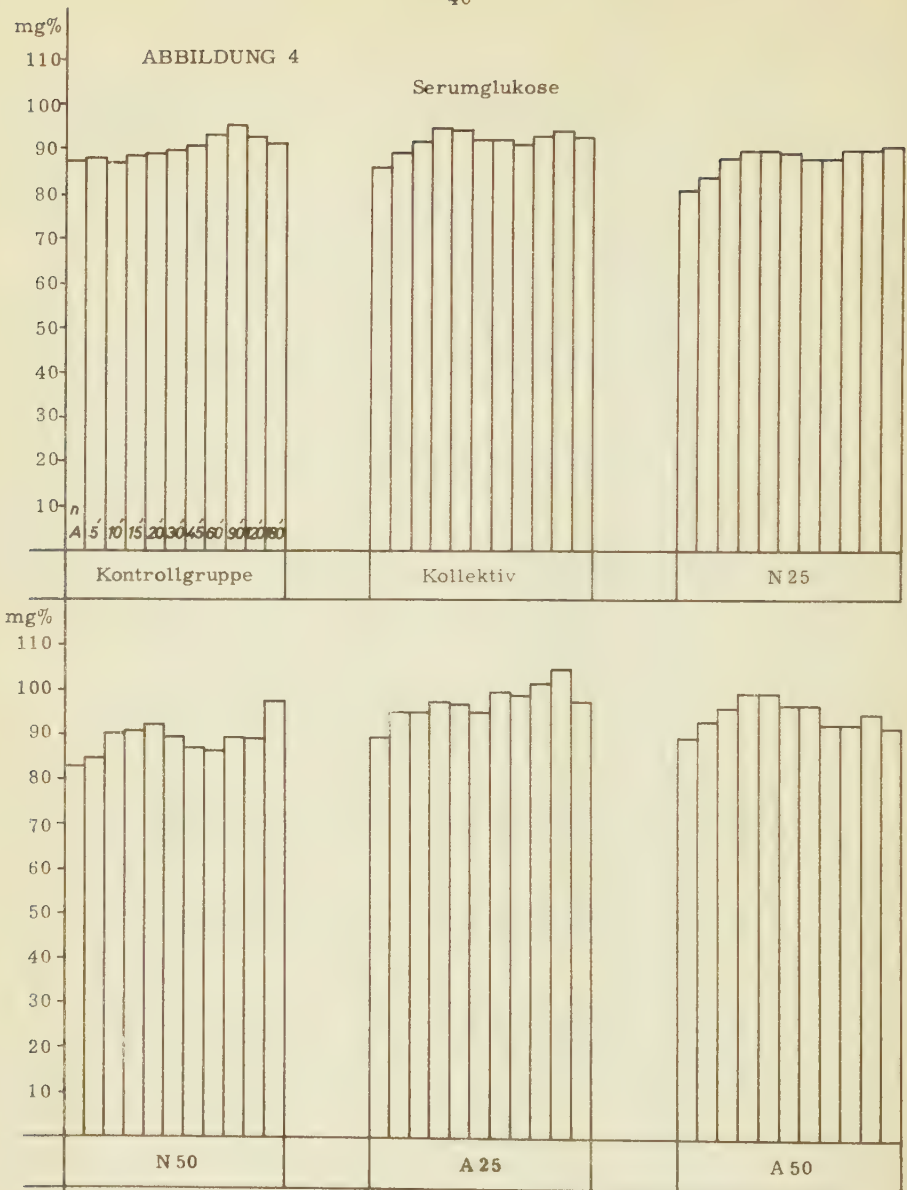
TABELLE 8

Verhalten der Serumglukose in den einzelnen Gruppen

Serumglukose												
Ausgangs- wert		nach 5'	n 10'	n 15'	n 20'	n 30'	n 45'	n 60'	n 90'	n 120'	n 180'	
Kontroll- gruppe	m	87,7	87,8	86,8	88,0	88,6	89,8	91,4	93,6	96,0	92,7	91,5
	s	8,1	8,8	7,6	9,0	7,9	8,3	7,9	8,0	8,7	9,1	7,6
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Kollektiv	m	86,3	89,2	91,9	94,6	94,1	92,3	92,0	91,1	92,8	93,7	92,3
	s	8,2	8,4	8,3	8,3	8,4	9,2	8,6	7,9	6,1	7,6	5,7
	n	19	18	19	19	19	19	19	19	19	19	15
N ₂₅	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	m	81,4	84,3	87,8	89,8	89,8	88,9	87,4	87,6	89,8	89,7	90,1
	s	11,4	10,4	10,5	10,3	9,6	11,4	7,7	7,7	4,9	4,2	3,7
N ₅₀	n	8	7	8	8	8	8	8	8	8	8	7
	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	m	83,5	86,2	91,3	91,9	92,7	90,5	88,0	87,4	90,6	89,8	98,6
A ₂₅	s	6,4	4,1	5,5	6,2	8,1	6,8	7,5	5,6	4,9	10,7	-
	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A ₅₀	m	90,3	95,3	95,5	98,1	97,9	95,9	100,4	100,0	102,5	105,7	98,5
	s	4,7	3,2	4,4	3,7	6,4	8,8	8,0	8,5	4,1	1,8	7,8
	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
A ₅₀	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	m	89,9	94,4	96,7	99,9	100,0	97,1	97,2	93,6	93,7	95,5	92,6
	s	2,8	3,7	4,5	5,0	2,5	4,0	5,7	5,2	2,8	2,0	4,8
p	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	m	88,9	94,4	96,7	99,9	100,0	97,1	97,2	93,6	93,7	95,5	92,6
p	s	2,8	3,7	4,5	5,0	2,5	4,0	5,7	5,2	2,8	2,0	4,8
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
	p	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
m = Mittelwert in mg%												p' =
s = Standardabweichung in mg%												Signifikanz gegen Ausgangswert,
n = Zahl der Probanden												bezieht sich auf die unterstrichenen
p = Signifikanz gegen den entsprechenden Kontrollwert												Mittelwerte
												ns = nichtsignifikant gegen Kontrollwert-

ABBILDUNG 4

Serumglukose



A = Ausgangswert

mg% = Milligrammprozent

n5' = 5 Minuten nach LMF-Gabe

Serumglukose: Graphische Darstellung der Änderungen der Glukosekonzentration im Serum bei den einzelnen Gruppen nach der Gabe von LMF bzw. dem Lösungsmittel (Kontrollgruppe). Angegeben sind die Mittelwerte der Tabelle 8.

DISKUSSION

Das Verhalten von NFS-Konzentration und Glycerinspiegel im Serum hat in den letzten Jahren bei der Beurteilung von Vorgängen im Fettstoffwechsel zunehmende Beachtung und Bedeutung erfahren. Beide Substrate werden bei der Hydrolyse der im Fettgewebe gespeicherten Triglyceride freigesetzt und von der Fettzelle an die Blutbahn abgegeben (34).

Es hat sich gezeigt, daß die nichtveresterten Fettsäuren neben der Glukose ein wesentliches Substrat der Energieversorgung des Organismus darstellen. Obgleich die Konzentration der NFS im Blut nur 5 % der Gesamtlipide ausmacht, gibt die kurze Halbwertszeit von nur einer bis 3, 4 Minuten die Bedeutung dieser Fraktion wieder (35). Durch sie wird ein bedeutender Teil des Energiebedarfs der Skelett- und Herzmuskulatur bestritten (36-42).

Die wasserunlöslichen Fettsäuren werden im Blut an Albumin als Trägerprotein gebunden transportiert (43). Ein Teil der freigesetzten NFS kann zur sofortigen Resynthese von Triglyceriden verwandt werden; Glycerin kann dagegen nur nach Phosphorylierung zu Alpha-Glycerophosphat zur Synthese von Triglyceriden dienen. Nach WIELAND (44) ist jedoch wegen Fehlens einer entsprechenden Phosphorylase diese Umwandlung im Fettgewebe nicht möglich. Das bei der Triglycerid-Hydrolyse freigesetzte Glycerin kann daher nicht zur Resynthese verwandt werden. Es wird als gut wasserlöslicher Stoff vollständig an das strömende Blut abgegeben. Da das freigesetzte Glycerin im wesentlichen in der Leber und Niere weiter metabolisiert wird (44), stellt die Konzentration von freiem Glycerin im Serum ein geeignetes Maß zur Bestimmung der Größe der Triglycerid-Hydrolyse dar (45). Die Konzentration der NFS dagegen stellt einen Nettowert von freigesetzten und zur Resynthese verwandten Fettsäuren dar (34, 46).

Unter Einfluß von Substanzen oder Hormonen, die die Lipolyse im Fettgewebe fördern, steigt die Konzentration der NFS und des Glycerins im Serum an. So konnte im Laufe des letzten Jahrzehnts nachgewiesen werden, daß zahlreiche Hormone lipolytisch wirken. Neben Adrenalin und Glukagon fanden besonders die lipolytischen Wirkungen der Hypophysenhormone Interesse, unter denen sich besonders ACTH und STH sowohl *in vivo*, als auch *in vitro* am isolierten Fettgewebe, als stark lipolysefördernd erwiesen (2-4). Bei Weiterverfolgung dieser lipolytischen Eigenschaften bekannter Hypophysenhormone fand man die eingangs genannten Polypeptidsubstanzen der Hypophyse, die deutlich lipolytisch wirkten, jedoch keine oder nur geringe ACTH- oder STH-Effekte erkennen ließen. Die schon vor Jahren aufgeworfene Frage nach einem speziellen Fettstoffwechselhormon der Hypophyse fand dadurch neue Nahrung (47).

Die klinischen Aspekte eines eigenen, den Fettstoffwechsel regulierenden Hormones erscheinen bedeutend. Einmal würden sie bei den bekannten Zusammenhängen zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und den wechselseitigen Beziehungen von Fettsäuren und Glukose im Rahmen des sogenannten Glucose-Fatty-Acid-Cycle von RANDLE (48) neues Licht auf die alten Versuche von Houssay und die Frage des "hypophysären Diabetes mellitus", des sogenannten "Gegenregulations-Diabetes" und des "Insulinantagonismus" werfen, zum anderen neue Gesichtspunkte in der Regulation des Fettstoffwechsels im Rahmen der Adipositas ergeben.

Alle bisherigen Untersuchungen mit den eingangs genannten fettstoffwechselaktiven Hypophysenfraktionen wurden in vitro an isolierten Geweben oder an Tieren wie Kaninchen, Meerschweinchen, Hamster, Ratte, Hund und Schwein durchgeführt. Es stand jeweils nur aus Tierhypophysen, meist Schweinehypophysen, isoliertes Material zur Verfügung, das teils der gleichen Tierart intravenös oder subkutan verabreicht wurde, teils anderen Tierarten gegeben wurde. So zeigte sich meist bei Kaninchen (13-18) in vivo wie in vitro am isolierten Gewebe eine erhebliche, bei Ratten kaum eine lipolytische Aktivität.

Es zeigte sich, daß die verschiedenen Hypophysenhormone und die isolierten fettstoffwechselaktiven Hypophysenfraktionen unterschiedliche Wirkungen bei den einzelnen Tierarten beobachten ließen. So fand RUDMAN (49, 50) am isolierten Fettgewebe des Kaninchens, daß STH, TSH, Prolaktin, FSH und Oxytocin auch in den höchsten getesteten Konzentrationen inaktiv waren, während ICSH, Vasopressin, Alpha- und Beta-MSH, ACTH sowie Fraktion H vom Schwein deutlich fettmobilisierend wirkten. Beim Meerschweinchen ergaben sich ähnliche Verhältnisse. Beim Hamster zeigte nur ACTH lipolytische Wirkungen. Sämtliche anderen Hypophysenhormone einschließlich Fraktion H waren auch in hohen Konzentrationen unwirksam. Am isolierten Rattenfettgewebe wirkten nur ACTH und TSH lipolytisch. STH, Prolaktin, FSH, ICSH, Vasopressin, Oxytocin, Alpha- und Beta-MSH sowie Fraktion H hatten auch in hohen Dosen keine lipolytische Wirkung. Am isolierten Fettgewebe vom Schwein konnte mit keiner der genannten Substanzen ein lipolytischer Effekt erzielt werden. Nicht einmal die von der gleichen Tierart gewonnene Fraktion H zeigte eine lipolytische Wirkung. Mit Fettgewebshomogenaten konnte RUDMAN (49) nachweisen, daß das Fettgewebe Peptidasen enthält, welche die apopokinetische Wirkung mehr oder minder schnell aufheben. So wurden ACTH, Alpha- und Beta-MSH, Vasopressin und Fraktion H vom Rattenfettgewebshomogenat rasch inaktiviert. Homogenate von Kaninchenfettgewebe inaktivierten nur Alpha-MSH. Fettgewebshomogenat vom Schwein zeigte keinerlei inaktivierende Wirkung auf die untersuchten Hypophysenhormone. Hieraus läßt sich die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Fettgewebe einzelner Tierarten auf die genannten Substanzen erklären.

Bei den unterschiedlichen Reaktionen einzelner Tierspezies auf art-eigene oder artfremde Hypophysenfraktionen war es besonders interessant, den Einfluß einer aus menschlichen Hypophysen gewonnenen Substanz auf den Fettstoffwechsel des Menschen zu untersuchen.

Untersuchungen beim Menschen wurden bisher von FRIESEN et al. (19) durchgeführt. Sie fanden nach subkutaner Gabe von 5 bis 25 mg ihrer aus Schweinehypophysen gewonnenen Peptide I und II bei neun Personen einen NFS-Anstieg ein bis zwei Stunden nach der Injektion. Der Wert nach einer Stunde war gegenüber einer Kontrollgruppe von ebenfalls neun Personen, die Kochsalz erhielten, signifikant erhöht. Hierbei schienen weder Körpergewicht noch Ernährungsgewohnheiten eine Rolle zu spielen. Doch waren die Effekte im Vergleich zu den bei Kaninchen gewonnenen gering. Die gleichen Autoren konnten zwei Personen 5 und 10 mg eines aus menschlichen Hypophysen erhaltenen Präparates geben. Hier sahen sie innerhalb von 3 Stunden keine Änderung der NFS-Konzentration.

Zu Beginn unserer experimentellen Untersuchungen lag nur diese Mitteilung FRIESENS et al. (19) über die Erprobung menschlicher Hypophysenextrakte am Menschen vor. Nach Abschluß des experimentellen Teiles der vorliegenden Arbeit berichtete TRYGSTAD (24) über die lipolytischen Wirksamkeit einer LMP genannten Substanz, die aus Rückständen bei der Gewinnung von Wachstumshormon aus menschlichen Hypophysen isoliert wurde. Fünf Milligramm dieser Substanz subkutan gegeben, führten beim Menschen zu einem hochsignifikanten Anstieg der NFS im Serum. Diese Substanz erwies sich bei In-Vitro-Versuchen am isolierten Fettgewebe der Maus stärker lipolytisch als Adrenalin und führte in vivo beim Kaninchen nicht nur zu einem NFS-, sondern auch zu einem Blutzuckeranstieg.

In Anbetracht der bei Tierversuchen, speziell beim Kaninchen, gefundenen beträchtlichen Steigerung der Triglycerid-Hydrolyse war das Ausmaß der von uns beobachteten Lipolyserate unter LMF gering. So erzielte RUDMAN (18) mit 3 mg seiner Fraktion H einen 10-fachen Anstieg der NFS innerhalb von zwei Stunden; FRIESEN (19) erreichte einen dreifachen Anstieg nach Injektion von 10 μ g seines Peptid I innerhalb von 5 bis 10 Minuten.

Auch wir sahen bei unseren Untersuchungen kurz nach Versuchsbeginn einen Anstieg von NFS und Serumglycerin. Wir möchten diesen bei allen Gruppen beobachteten initialen Anstieg jedoch nicht als spezifische LMF-Wirkung auffassen, zumal sich in der Kontrollgruppe ein ähnlicher Anstieg zeigt. Es handelt sich hierbei mit größter Wahrscheinlichkeit um einen unspezifischen Effekt, der möglicherweise mit emotionalen Reaktionen der Probanden zu Versuchsbeginn zusammenhängt. Wir konnten einen vorübergehenden Anstieg von NFS- und Glycerinkonzentration bei vielen Patienten zu Beginn unterschiedlicher Untersuchungen erkennen und möchten daher annehmen, daß dieser

initiale Anstieg als Ausdruck einer gewissen "Stress-Situation" mit vorübergehender Adrenalin-Ausschüttung und dadurch bedingter Lipolyse-Stimulierung zu deuten ist.

Dagegen dürfte der sich eine Stunde nach Versuchsbeginn abzeichnende Anstieg von NFS- und Glycerinspiegel Ausdruck einer vermehrten Freisetzung dieser Metaboliten aus dem Fettgewebe als Folge von LMF sein, da er in der Kontrollgruppe fehlt.

Die gleichzeitige Zunahme an Fettsäuren und Glycerin weist auf eine Steigerung der Triglycerid-Hydrolyse im Fettgewebe hin. Zu erörtern wäre auch eine hydrolytische Spaltung der im Blut kreisenden Triglyceride. Hiergegen spricht jedoch das Ausbleiben einer Änderung der VFS-Konzentration im Serum. Handelte es sich um eine einfache Spaltung der Triglyceride im Serum, müßte gleichzeitig mit dem Anstieg der NFS und des Glycerins ein entsprechender Abfall der VFS zu beobachten sein. Ein solches Verhalten begegnete uns nur zu Versuchsbeginn. Zudem konnten wir in in-vitro-Versuchen mit LMF, die zur gleichen Zeit in unseren Laboratorien durchgeführt wurden, mit Sicherheit ausschließen, daß LMF im Puffermedium befindliches Triglycerid hydrolytisch spaltet (51, unveröffentlicht). Auch weisen die Untersuchungen von RUDMAN (18) am Kaninchen eindeutig auf einen Angriffspunkt lipoidmobilisierender Substanzen am Fettgewebe, respektive der Fettzelle, hin. Er maß arteriovenöse Differenzen der freien Fettsäuren verschiedener Organe und Gewebssysteme. Er fand drei Stunden nach subkutaner Gabe von Fraktion H einen deutlichen AV-Anstieg der NFS des Fettgewebes. Histologisch zeigte das Fettgewebe eine erhebliche Hyperämie im Rahmen einer gesteigerten Durchblutung. Im Ausmaß der Lipolyse ergaben sich bei unserer Untersuchung gewisse Unterschiede bei den einzelnen Probanden, die offenbar mit der Höhe der verabreichten LMF-Dosis und dem Körpergewicht zusammenhängen. So war bei den normalgewichtigen Probanden mit der doppelten LMF-Dosis ein wesentlich stärkerer Effekt zu erzielen (Tabellen 1, 3). Interessant war das Verhalten der NFS und des Glycerins bei den adipösen Probanden, obgleich ihnen eine Kontrollgruppe übergewichtiger Personen, denen nur LMF-Lösungsmittel injiziert wurde, nicht gegenübergestellt werden konnte. Es fiel ein geringerer absoluter Anstieg von NFS und Glycerin auf. Weiter ließ sich keine sichere Dosisabhängigkeit dieses Anstiegs erkennen. Sowohl nach Gabe von 25 als auch von 50 mg LMF war die Zunahme an NFS und Glycerin im Serum etwa gleich. Gegen Versuchsende zeichnete sich ein geringfügiger Abfall der Konzentration dieser beiden Metaboliten ab (Tabellen 1 und 3). Insgesamt lassen die vorliegenden Ergebnisse die Deutung zu, daß die verwendete Peptidfraktion der Hypophyse auch beim Menschen eine lipolytische Wirkung zeigt. Unterschiedlich hohe Dosen führen zu unterschiedlich starker Lipolyse; darauf weisen die Befunde bei den normalgewichtigen Probanden hin (Tabellen 1, 2, 3 und 4.. Abbildungen 1, 2).

Die geringere Ansprechbarkeit der Adipösen und das Fehlen deutlicher Differenzen in der Höhe der Metabolitkonzentration bei unterschiedlich hoher LMF-Dosierung könnte Ausdruck einer ungenügenden Dosis, bezogen auf das Gesamtkörpergewicht, sein. Zu denken wäre auch an eine Inaktivierung von LMF im Fettgewebe, die bei dem erheblich vergrößerten "Organ" Fettgewebe rascher vonstatten gehen könnte. Hierfür könnte der sich zur 3. Stunde abzeichnende Abfall der Fettstoffwechselmetaboliten sprechen. Möglicherweise wird das aus menschlichen Hypophysen gewonnene LMF durch menschliches Gewebe ebenso rasch inaktiviert wie RUDMANs aus Schweinehypophysen gewonnene Fraktion H durch Fettgewebe von Schweinen, so daß man zur Annahme einer Unwirksamkeit speziesgleicher Substanzen kommen könnte (49, 50). Allerdings bestehen insofern gewisse Unterschiede, als isoliertes Fettgewebe vom Schwein überhaupt nicht auf Hypophysenhormone, gleich welcher Art, anspricht (49), beim Menschen jedoch alle bisher getesteten Hypophysenhormone mehr oder minder deutlich fettmobilisierend wirkten.

RUDMAN (18) und FRIESEN (19) beobachteten bei Kaninchen vorwiegend die erhebliche Zunahme der Triglyceride im strömenden Blut nach subkutaner Gabe ihrer Substanzen Peptid I und Fraktion H, denen ein vorübergehender Anstieg von NFS vorausging. Gleichzeitig mit dem Anstieg der VFS sahen sie eine zunehmende Leberverfettung. In Analogie zu anderen Beobachtungen im Fettstoffwechsel darf geschlossen werden, daß die vom Fettgewebe freigesetzten NFS in der Leber zu VFS resynthetisiert und sodann an das Blut abgegeben werden, worauf neben der Leberverfettung der Anstieg der VFS-Konzentration im Serum beruht. So deutet auch RUDMAN (18) die nach Gabe von Fraktion H auftretende Lipämie.

Wir konnten während der dreistündigen Versuchsdauer keinen Anstieg der VFS feststellen. Die Beobachtungszeit von nur drei Stunden erscheint zu kurz bemessen, um Änderungen der VFS-Konzentration zu erfassen, wenn die lipolytische Aktivität sich erst eine Stunde nach Versuchsbeginn mit dem Anstieg der NFS und des Glycerins abzeichnet.

Im Vergleich zu anderen lipolytisch wirksamen Hormonen ist der Effekt von LMF als gering zu bezeichnen. Dosismäßig führt schon die Gabe von nur 0,5 mg Adrenalin (52) zu einer weitaus stärkeren und früher einsetzenden Lipolyse mit Anstieg der NFS- und Glycerinkonzentration. Nach 10 mg Wachstumshormon fanden SCHWARZ und Mitarbeiter (52) einen Anstieg der freien Fettsäuren um 100 % und des Glycerins um 90 % zwischen der 60. und 180. Minute nach Versuchsbeginn. Es fällt auf, daß die Lipolyse unter Wachstumshormon ebenfalls erst eine Stunde nach Versuchsbeginn einsetzt. Um eine gleich große Lipolyserate wie mit Wachstumshormon durch LMF zu erzielen, war in unseren Versuchen eine 2,5 bis 4-fach höhere Dosis nötig.

ACTH wirkt ebenfalls lipolytisch. Bei einer Gabe von 40 IE ACTH fanden SCHWARZ et al. (52) einen lipolytischen Effekt, der sich in einem Anstieg des Serumglycerins von 65 % in den ersten fünf Minuten äußerte; danach erfolgte schnelle Rückkehr zum Ausgangswert. Der Einfluß auf die NFS war gering. Nach der Injektion von 0,25 mg vollsynthetischem ACTH (1-24 Beta-Tetracos-Peptid) konnte beim Menschen keine einheitliche lipolytische Wirkung erzielt werden (53).

Bisher nicht geklärt ist die Frage, worauf die lipolytische Aktivität von LMF sowie der von verschiedenen Untersuchern verwandten Hypophysenfraktionen beruht. Eine Identität der gewonnenen lipolytischen Substanzen mit bekannten Hypophysenhormonen konnte jeweils anhand der pharmakologischen Prüfung ebenso wie durch das Gewinnungsverfahren ausgeschlossen werden. Immerhin waren die gewonnenen Präparate nicht frei von adrenocorticotroper und somatotroper Wirkung, so daß zwar nicht an eine Identität, wohl aber an eine Verunreinigung mit diesen Hormonen gedacht werden muß. Bei Wirkungsvergleichen erwies sich der Grad der Verunreinigung jedoch als derart gering, daß die beobachtete lipolytische Wirkung der Präparate nicht auf diese Spuren anderer Hormone zurückgeführt werden kann (18). So fanden sich im LMF maximal 7 mE/mg Vasopressin-, 35 mE/mg ACTH- und 10 Gamma/mg Alpha-MSH-Wirkung (26).

Untersuchungen von BORNSTEIN und HYDE (54) weisen darauf hin, daß zur Erzielung eines lipolytischen Effektes kein intaktes ACTH- oder STH-Molekül nötig ist. Auch Molekülbruchstücke dieser Hormone sind aktiv. LI (55) zeigte, daß mit Verdauungsfermenten behandeltes STH lipolytisch wirksam ist und LARON (25) wies nach, daß diese Wirksamkeit sogar mit der Andauung wächst.

RUDMAN konnte darlegen, daß jedes Peptid, in dem die Aminosäuresequenz Arginin-As (Aminosäure)-As-Dicarbonaminosäure (oder Amin einer solchen)-As-As-Tyrosin vorliegt, zumindest in vitro lipolytische Eigenschaften besitzt (49). Das trifft zu für ACTH, Alpha- und Beta-MSH, Vasopressin und Oxytocin. Insgesamt läßt sich sagen, daß die gefundene lipolytische Wirkung des von uns untersuchten LMF nicht auf Verunreinigungen mit intakten Molekülen bekannter Hypophysenhormone zurückgeführt werden kann. Eine Verunreinigung mit Bruchstücken solcher Hormone, vor allem von STH, ist nach unseren Ergebnissen nicht völlig auszuschließen.

ZUSAMMENFASSUNG

Ein aus menschlichen Hypophysen gewonnenes Polypeptid stand unter der Bezeichnung "Lipoid Mobilising Factor" (LMF) für vorliegende Untersuchungen zur Verfügung. Ein auf gleichem Wege aus Schweinehypophysen isoliertes Polypeptid hatte sich in Tierversuchen als stark lipolysefördernd erwiesen. In der vorliegenden Arbeit wurde nun die adipokinetische bzw. lipolytische Wirksamkeit der aus menschlichen Hypophysen gewonnenen Substanz beim Menschen untersucht.

Als Parameter, die Einblick in den Fettstoffwechsel erlauben, wurden die Konzentrationsänderungen von nichtveresterten Fettsäuren, veresterten Fettsäuren und freiem Glycerin im Serum beobachtet. Wegen des engen Zusammenhanges zwischen Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel wurde gleichzeitig die Serumglukose bestimmt.

Die nur begrenzt zur Verfügung stehende Menge LMF erlaubte Untersuchungen bei 19 Personen. Nach intravenöser Injektion wurden die Konzentrationsänderungen der genannten Parameter über drei Stunden verfolgt. Im einzelnen wurden Dosen von 25 und 50 mg LMF sowohl normalgewichtigen, als auch adipösen Versuchspersonen gegeben.

Nur die Serumkonzentrationen der nichtveresterten Fettsäuren und des freien Glycerins änderten sich eindeutig. Bei den normalgewichtigen Probanden nahm die Serumkonzentration dieser Metaboliten nach einer Stunde deutlich zu. Unter der höheren LMF-Dosis von 50 mg war dieser Effekt ausgeprägter. Bei den adipösen Personen waren dagegen die Änderungen der Metabolitkonzentrationen weniger deutlich zu erkennen. Zudem schien die lipolytische Wirkung von LMF bei den normalgewichtigen Personen länger anzuhalten als bei den adipösen Probanden. Die Untersuchungen lassen vermuten, daß LMF ähnlich anderen lipolytisch wirksamen Hypophysenhormonen vom Fettgewebe inaktiviert wird. Offenbar hängt die Inaktivierungsgeschwindigkeit mit der Masse des Fettgewebes zusammen. So konnte mit der höheren LMF-Dosis bei Normalgewichtigen der größte, mit der kleineren LMF-Dosis bei Adipösen der geringste lipolytische Effekt erzielt werden.

Eine Identität, ebenso eine Verunreinigung des LMF mit bekannten lipolytisch wirksamen Hypophysenhormonen, auf die die beobachteten Effekte zurückgeführt werden könnten, war auszuschließen.

Mit LMF liegt ein neues, aus menschlichen Hypophysen gewonnenes Polypeptid vor, das beim Menschen nach intravenöser Gabe einen deutlichen lipolytischen Effekt zeigt. Doch ist die lipolytische Wirksamkeit im Vergleich zu anderen, die Lipolyse fördernden Hormonen gering, die physiologische Bedeutung der neuen Substanz zunächst noch ungeklärt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. JEANRENAUD, V. B.: Dynamic Aspects of Adipose Tissue Metabolism.
A Review. *Metabolism* 10, 1962, 535
2. ASTWOOD, E. B.: The Pituitary Gland and the Mobilisation of Fat.
Handbook of Physiology, Sect. 5, 529
3. RUDMAN, D., di GIROLAMO, M., MALKIN, M. F., GARCIA, L. A.: The Adipokinetic Property of Hypophysial Peptides and Catecholamines. A Problem in Comparative Endocrinology.
Handbook of Physiology, Sect. 5, 533
4. LEOVITZ, H. E., ENGEL, F. L.: In Vivo and in Vitro Adipokinetic Effects of Corticotropin and Related Peptides.
Handbook of Physiology, Sect. 5, 541
5. WEIL, R., de WITT STETTEN jr.: The Urinary Excretion of a Fat Mobilising Agent.
J. Biol. Chem. 168, 1947, 129
6. CHALMERS, T. M., KEKWICK, A., PAWAN, G. L. S.: On the Fat-Mobilising Activity of Human Urine.
The Lancet, 1, 1958, 866
7. CHALMERS, T. M., KEKWICK, A., PAWAN, G. L. S.: Fat-Mobilising and Ketogenic Activity of Urine Extracts; Relation to Corticotrophin and Growth-Hormone.
The Lancet, 2, 1960, 6
8. KARVINEN, E., MIETTINEN, M., KARVONEN, M. J.: Fat-Mobilising Activity of Human Fasting Urine.
Ann. Med. Exper. Fenn. 40, FASc. 3, 1962
9. STEVENSON, J. A. F., BOX, B. M., SZALVKO, A. J.: A Fat-Mobilising and Anorectic Substance in the Urine of Fasting Rats.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 115, 1964, 424

10. BEATON, J. R., SZLAVKO, A. J., BORRE, A. J., STEVENSON, J. A. F. :
Diet and Temperature Effects of Fat-Mobilising Substances in Rat Urine.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 118, 1965, 362
11. GOTH, A., HEGEDUS, A. :
Fat-Mobilising Substance in the Urine of Patients with Diabetes and with Pituitary Diseases and the Effect of Insulin on its Action.
Exper. 21, 1965, 277
12. BEST, C. H., CAMPBELL, J. :
Anterior Pituitary Extracts and Liver Fat.
J. Physiol., London, 86, 1935, 190
13. RUDMAN, D., SEIDMAN, F. :
Lipemia in Rabbit Following Injection of Pituitary Extract.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 90, 1958, 146
14. RUDMAN, D., SEIDMAN, F., REID, M. B. :
Lipemia Producing Activity of Pituitary Gland. Separation of Lipemia Producing Component from other Pituitary Hormones.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 103, 1960, 315
15. RUDMAN, D., di GIROLAMO, M., KENDALL, F. E., WERTHEIM, A. P., SEIDMAN, F., REID, M. B., BERN, S. :
Further Observations on the Effect of Pituitary Gland Extracts upon the Serum Lipids of the Rabbit.
Endocrinolog. 67, 1960, 784
16. RUDMAN, D., di GIROLAMO, M., WERTHEIM, A. P., SEIDMAN, F., REID, M. B., BERN, S. : Purification and Properties of a Component of the Pituitary Gland which Produces Lipemia in Rabbit.
Endocrinolog. 68, 1961, 173
17. RUDMAN, D., SEIDMAN, F., BROWN, St. J., HIRSCH, R. L. :
Adipokinetic Activity of Porcine Fraction H in the Rabbit, Guinea-Pig, Rat and Mouse.
Endocrinolog. 70, 1962, 233
18. RUDMAN, D., HIRSCH, R. L., KENDALL, F. E., SEIDMAN, F., BROWN, St. J. :
An Adipokinetic Component of the Pituitary Gland. Purification, Physical, Chemical and Biologic Properties.
Recent Progr. Hormone Res. 18, 1962,

19. FRIESEN, H., BARRETT, R. J., ASTWOOD, E. B.:
Metabolic Effects of two Peptides from
Anterior Pituitary Gland.
Endocrinolog. 70, 1962, 579
20. FRIESEN, H., BARRETT, R. J., ASTWOOD, E. B.:
Two Metabolically Active Peptides from
Pituitary Extract.
Science 133, 1961, 1364
21. LI, C. H., BIRK, Y.: An Efficient Method with High Yield for the
Isolation of ACTH from Sheep Pituitaries.
Biochim. Biophys. Acta 82, 1964, 430
22. LI, C. H., BIRK, Y.: Isolation and Properties of a New Biolo-
gically Active Peptide from Sheep Pituitary.
J. Biol. Chem. 239, No 4, 1964, 1048
23. LI, C. H., LIU, W. K.: Lipotropin, a New Active Peptide from
Pituitary Glands.
Nature. 201, 1964, 924
24. TRYGSTAD, O.: A Lipid Mobilising Peptide Prepared from
Human Pituitaries.
Acta Endocrinologica (Kopenhagen) 100,
1965, 144
25. LARON, Z., KOWADLO-SILBERGELD, A.:
Lipolytic Activity of Enzyme Digested Hu-
man Growth Hormone.
Acta Endocr. (Kbh.) 100, 1965, 143
26. SIM, W., de VRIES, J. W., VINCENT, J. E.:
Concentrations of Glycerol and Non-esterified
Fatty Acids in Plasma during Fat Mobilisation
Biochem. 92, 1964, 590
27. DOLE, V. P., MEINERTZ, H.:
Microdetermination of Long Chain Fatty
Acids in Plasma and Tissues.
J. Biol. Chem. 235, 1960, 2595
28. WIELAND, O.: Eine enzymatische Methode zur Bestimmung
von Glycerin.
Biochem. Z. 329, 1957, 313
29. KREUTZ, F. H.: Enzymatische Glycerinbestimmung.
Klin. Wochenschrift 40, 1962, 362

30. RAPPORT, M. M., ALONZO, N. :
Photometric Determination of Fatty Acid
Ester Groups in Phospholipids.
J. Biol. Chem. 217 1955, 193
31. HUGGET, A. St. G., NIXON, D. A. :
Enzymic Determination of Blood Glukose.
Biochem. J. 66, 1957, 12
32. DIEM, K. :
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Ta-
bellen.
J.R.Geigy, S.A. Basel, 1960, 32
33. DIEM, K. :
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Ta-
bellen.
J.R.Geigy, S.A. Basel, 1960, 588
34. VAUGHAN, M., STEINBERG, D. :
Glyceride Biosynthesis, Glyceride Break-
down and Glycogen Breakdown in Adipose
Tissue. Mechanism and Regulation.
Handbook of Physiol. Sect. 5, 239
35. FREDRICKSON, D. S., GORDON, R. S. :
The Metabolism of Albumin-Bound C¹⁴-
labelled Unesterified Fatty Acids in Nor-
mal Human Subjects.
J. Clin. Invest. 37, 1958, 1404
36. FRIEDBERG, S. J., HARLAN, jr., W. R., TRONT, D. L.,
ESTES, jr., E. H. :
The Effect of Exercise on the Concertrations
and Turnover of Plasma Nonesterified Fatty
Acids.
J. Clin. Invest. 39, 1960, 215
37. BALLARD, F. B., DANFORTH, W. H., NAEGLE, S., BING, R. J. :
Myocardial Metabolism of Fatty Acids.
J. Clin. Invest. 39, 1960, 717
38. CARLSTEN, A., HALLGREN, B., GAGENBERG, R., SVONBORG, A.,
WERKÖ, L. :
The Myocardial Arterio-venous Differences
of Free Amino Acids and of Free Fatty
Acids in Healthy Individuals, Patients with
Diabetes and with Essential Hyperchol-
esterolemia.
Malattie Cardiovascolari Vol. IV, 1963, 1
39. STEIN, O., STEIN, Y. :
Metabolism of Fatty Acis in the Isolated
Perfused Rat Heart.
Biochim. Biophys. Act. 70, 1963, 517

40. HAVEL, R. J., NAIMARK, A., BORCHGREVINK, CH. F.:
Turnover Rate and Oxidation of Free Fatty
Acids of Blood Plasma in Man during Exer-
cise. Studies during Continous Infusion of
Palmitate-1-C¹⁴.
J. Clin. Invest. 42, 1963, 1054
41. GOLD, M., SPITZER, J. J.:
Metabolism of Free Fatty Acis by Myo-
cardium and Kidney.
Am. J. Physiol. Vol. 206, No. 1, 1964, 153
42. SPITZER, J. J., GOLD, M.:
Free Fatty Acid Metabolism by Skeletal
Muscle.
Am. J. Physiol. Vol. 206, No. 1, 1964, 159
43. CAMPBELL, J., MARTUCCI, A. D., GREEN, G. R.:
Plasma Albumin as an Acceptor of Free
Fatty Acids.
Biochem. J. 93, 1964, 183
44. WIELAND, O.:
Glycerokinase: Isolierung und Eigenschaften
des Enzyms.
Biochem. Zeitschr. 86, 1957, 329
45. VAUGHAN, M.:
The Production and Release of Glycerol by
Adipose Tissue incubated in Vitro.
J. Biol. Chem. 237, 1962, 3354
46. SHAPIRO, B.:
Triglyceride Metabolism.
Handbook of Physiol. Sect. 5, 217
47. ANSELMINO, K. J., HOFFMANN, F.:
Über das Fettstoffwechselhormon des Hypo-
physenvorderlappens (Lipotropin) und seine
Bedeutung für die Fettumsetzung unter phy-
siologischen und pathologischen Bedingun-
gen.
Dt. Klin. Wschr. 90. Jahrg. Nr. 39, 1967
48. RANDLE, P. J., GARLAND, P. B., HALES, C. N., NEWSHOLME, E. A.:
The Glucose Fatty Acid Cycle, its Role in
Insulin Sensitivity and the Metabolic Distur-
bances of Diabetes Mellitus.
Lancet, 1, 1963, 785

49. RUDMAN, D., BROWN, St. J., MALKIN, M. F.:
Adipokinetic Actions of Adrenocorticotropin,
TSH, Vasopressin, Alpha- and Beta-MSH,
Fraction H, Epinephrine and Norepinephrine
in the Rabbit, Guinea-Pig, Hamster, Pig
and Dog.
Endocrinolog. 72, 1963, 527
50. RUDMAN, D., MALKIN, M. F., BROWN, St. J., GARCIA, C. A.,
ABILL, L. L.:
Inactivation of ACTH, Alpha- and Beta-
MSH, Vasopressin and Pituitary Fraction H
by Adipose Tissue.
J. Lip. Res. 5, 1964, 38
51. Eigene Versuche, unveröffentlicht
52. SCHWARZ, K., WEINGES, K. F., EYMER, K. P., KOPETZ, K.:
Über die Fettmobilisierende Wirkung von
menschlichem STH, Adrenalin und ACTH
beim Menschen.
8. Symposion. Endocr. 1961
53. Eigene Versuche, unveröffentlicht
54. BORNSTEIN, J., HYDE, D.:
Polypeptides or the Human Pituitary with
Direct Action in Metabolism.
Nature, 187, 1960, 125
55. LI, C. H., LIU, W. K.: Human Pituitary Growth Hormone
Experientia, 20, 1964, 169

Herrn Prof. Dr. med. K. Schwarz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Besonders herzlich möchte ich Herrn Dr. P. Bottermann für seine unermüdliche Hilfe danken.

Frl. R. Zech und Frl. B. Schwarz danke ich für die Einführung in die Labormethoden.

LEBENS LAUF

Am 5. April 1939 wurde ich, Bernd, Ludwig, Josef Hövener in Freiwaldau/Sudetenland als erstes Kind des Regierungsrates Franz-Josef-Hövener, gefallen am 25. April 1945, und seiner Frau, Dr. med. Margarethe Hövener, geb. Moormann-Saacke, gestorben am 10. Dezember 1965, geboren.

Von Ostern 1946 an besuchte ich vier Jahre lang die Volksschule in Borghorst/Westf. Anschließend war ich eineinhalb Jahre Schüler des Humanistischen Gymnasiums Arnoldinum zu Burgsteinfurt. Ab Weihnachten 1951 besuchte ich das Gymnasium Paulinum in Münster/Westf.

Hier bestand ich am 8. März 1960 das Abitur. Ich studierte in Münster Medizin bis zum Vorphysikum und setzte dann meine Studien in Bonn bis zum Physikum am 7. August 1962 fort.

Nach dem Physikum studierte ich ein Semester in Paris. Von dort ging ich nach München und bestand hier am 15. Februar 1966 das Staatsexamen.

Vom 1. 6. 1966 bis zum 28. 2. 1967 war ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des St. Elisabeth-Hospitals in Herten tätig.

Seit dem 1. April 1967 arbeite ich am Pathologischen Institut Gelsenkirchen als Medizinalassistent.

